



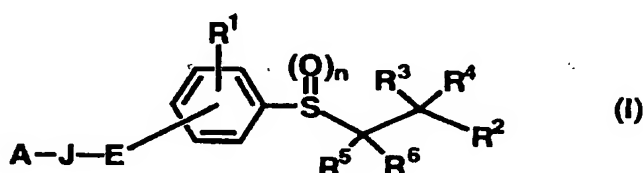
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07C 317/44, 323/62, C07D 209/18, 409/12, 405/12, 413/12, 263/57, 307/79, 333/24, A61K 31/405, 31/42, 31/34, 31/195, 31/165, 31/38</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/49679</p> <p>(43) 国際公開日 1997年12月31日(31.12.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02200</p> <p>(22) 国際出願日 1997年6月25日(25.06.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/185370 1996年6月27日(27.06.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 高橋寛治(TAKAHASHI, Kanji)(JP/JP) 杉浦恒行(SUGIURA, Tsuncyuki)(JP/JP) 〒618 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihi et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: ARYL (SULFIDE, SULFOXIDE AND SULFONE) DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT</p> <p>(54) 発明の名称 アリール (スルフィド、スルホキシド、スルホン) 誘導体およびその誘導体を有効成分として含有する医薬</p> <p>(57) Abstract Novel aryl (sulfide, sulfoxide and sulfone) derivatives represented by general formula (I) or salts thereof; and drugs containing the same as the active ingredient wherein R¹ represents H or alkyl; R² represents COOR⁷ or CONHOR⁸; E represents -CONR⁹-, -NR⁹CO-, -OCO-, -COO-, -CH₂-O-, -(CH₂)₂-, vinylene or ethynylenc; J represents a single bond or alkylene; A represents H, alkyl, Ar or alkyl -OH; R³ and R⁴ represent each H, alkyl, COOR¹⁹, hydroxy, -NR²⁰R²¹, (a), Ar¹, etc.; and R⁵ and R⁶ represent each H or methyl. These compounds inhibit matrix metalloproteinases and are useful in preventing and/or treating various diseases such as rheumatism, osteoarthritis, pathologic bone resorption, osteoporosis, periodontal diseases, interstitial nephritis, arteriosclerosis, pulmonary emphysema, hepatic cirrhosis, corneal injury, autoimmune diseases, diseases caused by the liberation or infiltration of leukocytic cells into blood vessels, and neovascularization.</p> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(a)</p> </div>		

(57) 要約

式 (I) で示されるアリール (スルフィド、スルホキシド、スルホン) 誘導体およびその塩を有効成分とする医薬 (式中、 R^1 は H、アルキル; R^2 は $COOR^7$ 、 $CONHOR^8$; E は $-CONR^9-$ 、 $-NR^9CO-$ 、 $-OCO-$ 、 $-COO-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、ビニレン、エチニレン; J は単結合、アルキレン; A は H、アルキル、 Ar 、アルキル-OH; R^3 , R^4 は H、アルキル、 $COOR^{19}$ 、水酸基、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-NH-CO-CH(R^a)-NH-CH_2-R^b$ 、 Ar 等); R^5 , R^6 は H、メチル) 並びに式 (I) で示される新規アリール (スルフィド、スルホキシド、スルホン) 誘導体。



式 (I) で示される化合物はマトリックスメタロプロテイナーゼを阻害し、リュウマチ、骨関節炎、病的骨吸収、骨粗鬆症、歯周病、間質性腎炎、動脈硬化、肺気腫、肝硬変、角膜損傷、自己免疫疾患、白血球系の細胞の血管遊出や浸潤による疾患、血管新生等種々の疾患の予防および/または治療に有用である。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	ID	インドネシア	MW	モザンビーク	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CG	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CH	スイス	IT	イタリア	NL	オランダ	US	米国
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
CU	キューバ	KR	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド	YU	ユーゴスラビア
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル	ZW	ジンバブエ
DE	ドイツ	LC	セントルシア	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	RU	ロシア連邦		
EE	エストニア	LK	スリランカ	SE	スウェーデン		

明 細 書

アリール（スルフィド、スルホキシド、スルホン）誘導体およびその誘導体を有効成分として含有する医薬

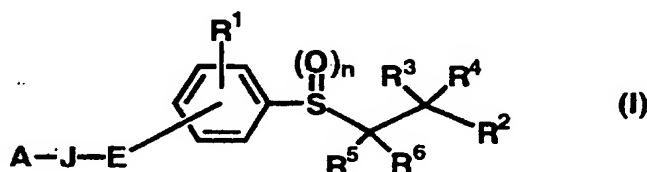
5

技術分野

本発明は、アリール（スルフィド、スルホキシド、スルホン）誘導体、その製造方法、およびアリール（スルフィド、スルホキシド、スルホン）誘導体を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤に関する。

10

さらに詳しくは、一般式（I）



15

（式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。）で示されるアリール（スルフィド、スルホキシド、スルホン）誘導体、それらの非毒性塩を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、および前記一般式（I）で示される新規なアリール（スルフィド、スルホキシド、スルホン）誘導体、それらの非毒性塩、およびそれらの製造方法に関する。

20

背景技術

マトリックスメタロプロテイナーゼ（以下、MMPと略記する。）は活性中心に亜鉛（以下、 Zn^{2+} と略記する。）を有する中性メタロプロテイナーゼであり、生理的状況下においてはコラーゲン、ラミニン、プロテオグリカン、フィブロネクチン、エラスチン、ゼラチン等を分解することにより関節組織、骨組織、結合組織などの成長および組織改築などに関与している。MMPは、現在までに一次構造の異なる10種類以上の分子種が同定されている。

25

それら各酵素に共通した性質として、

(1) 活性中心に Zn^{2+} を有し、酵素活性にカルシウム (Ca^{2+}) を必要とすること、

(2) 潜在型酵素として分泌され、細胞外で活性化を受けること、

5 (3) アミノ酸配列に高い相同性を有すること、

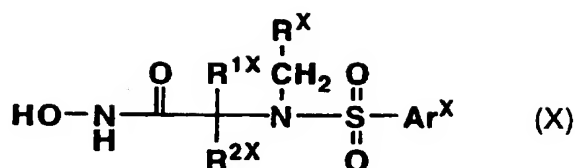
(4) 生体内に存在する種々の細胞外マトリックス成分分解能をもつこと、

(5) 共通のインヒビターである組織メタロプロテイナーゼインヒビター (TIMP) によって活性が阻害されることなどが知られている。

10 MMP の阻害剤は、MMP の分泌および活性が異常亢進した場合に生ずる種々の疾患の予防および／または治療に有用と考えられる。このような疾患としては、例えばリュウマチ、骨関節炎、病的骨吸収、骨粗鬆症、歯周病、間質性腎炎、動脈硬化、肺気腫、肝硬変、角膜損傷、ガン細胞の転移浸潤や増殖の疾患、自己免疫疾患 (クローン病、シュグレン病等) 白血球系の細胞の血管遊出や浸潤による疾患、血管新生等が挙げられる。

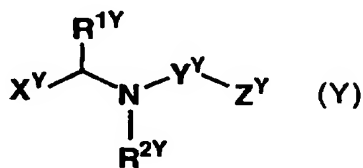
15 マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害作用を有する化合物はいくつか知られている。なかでも、コラーゲンの切断点近傍の基質 (Gly-Ile-Ala-Gly または Gly-Leu-Ala-Gly) が、コラゲナーゼと高い親和性を有することが知られている。この基質の切断部位に亜鉛親和性基をもつ、化学修飾を行なった基質アナログマトリックスメタロプロテイナーゼ
20 阻害剤が、数多く研究されている [Inhibitors of matrix metalloproteinases (MMP's), Nigel RA Beeley, Phillip RJ Ansell, Andrew JP Docherty ら Curr. Opin. Ther. Patents., 4, 7-16 (1994), Current Drugs Ltd ISSN 0962-2594 参照]。しかし、これらの基質アナログ阻害剤は、ペプチドアナログであるために種々の問題点があることが予想される。このため、これらの阻害剤を非ペプ
25 チド化することが望まれており、いくつか報告されている。

例えば、(1) EP 公開 6 0 6 0 4 6 号の明細書には一般式 (X)



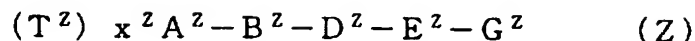
- ((a) 式中、 Ar^{x} は、炭素環式または複素環式アリール； R^{x} は、水素、低級アルキル、炭素環式アリールー低級アルキル等； $\text{R}^{1\text{x}}$ は、水素、低級アルキル、炭素環式アリールー低級アルキル等； $\text{R}^{2\text{x}}$ は、水素または低級アルキルであるか；あるいは (b) R^{x} および $\text{R}^{1\text{x}}$ はそれらが付加されている鎖と一緒にあって、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、ピペリジン環等を形成； Ar^{x} および $\text{R}^{2\text{x}}$ は (a) で定義した意味を有しているか；あるいは (c) $\text{R}^{1\text{x}}$ および $\text{R}^{2\text{x}}$ はそれらが付加されている炭素原子と一緒にあって、未置換もしくは低級アルキルにより置換されているC 3～7シクロアルカン、オキサシクロヘキサン、チアシクロヘキサン等；そして Ar^{x} および $\text{R}^{2\text{x}}$ は (a) で定義した意味を有する。) で示されるアリールスルホンアミド誘導体がマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害作用を有していることが開示されている。

- (2) WO 9 5 3 5 2 7 6 号明細書には一般式 (Y)



- (式中、 X^{Y} は COOH 、 CONHOH 基； $\text{R}^{1\text{Y}}$ は α -アミノ酸； $\text{R}^{2\text{Y}}$ は $\text{Z}^{1\text{Y}}$ $\text{Q}^{\text{Y}}\text{W}^{\text{Y}}$ ； $\text{Z}^{1\text{Y}}$ は水素原子、アリール基等；(i) $\text{Q}^{\text{Y}}\text{W}^{\text{Y}}$ が一緒になって単結合、(ii) Q^{Y} はO、S、 W^{Y} はC 1～20アルキル基等、(iii) Q^{Y} は単結合、 W^{Y} はC 9～20アルキル基等、(iv) Q^{Y} は単結合、 W^{Y} はC 1～8アルキル基； Y^{Y} は SO_2 ； Z^{Y} はアリール基、ヘテロアリール基を表わす。) で示される化合物がマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害作用を有していることが開示されている。

(3) WO 9 6 1 5 0 9 6 号明細書には一般式 (Z)

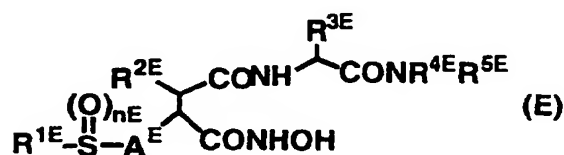


5

(式中、 $(T^Z)_x A^Z$ は無置換または置換された各種の芳香族環基または芳香族複素環基； B^Z は各種の芳香族環基または芳香族複素環基； D^Z は $-CO-$ 基、 $-CH(OH)-$ 基、 $-CH_2-$ 基等； E^Z は R^{6Z} 基（基中、 R^{6Z} は、 $-(CH_2)_v Z^Z R^{8Z}$ 基（基中、 v^Z は、0、1～4の整数； Z^Z は、 $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基等； R^{8Z} は、置換されてもよい $C_6 \sim 10$ アリール基等））を有してもよい C_n の炭素鎖； G^Z は、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基等を表わす。）で示される化合物がマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害作用を有していることが開示されている。

10

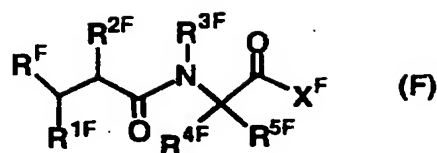
15 (4) WO 9 5 0 9 8 4 1 号明細書には一般式 (E)



(式中、 R^{1E} は、置換基を有してもよいフェニル基等； R^{2E} は水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル等； R^{3E} は置換基を有してもよいアミノ酸残基； R^{4E} は水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル等； R^{5E} は水素、メチル； n^E は、0、1、2； A^E は、 $C_1 \sim 6$ 炭化水素鎖を表わす。）で示される化合物がTNF遊離阻害作用およびマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害作用を有していることが開示されている。

20

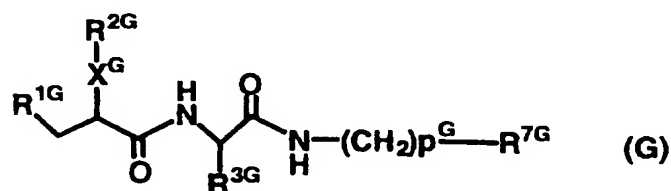
25 (5) WO 9 3 2 4 4 4 9 号明細書には一般式 (F)



(式中、R^Fは、-CONHOH、カルボキシル、エステル化カルボキシル等；
 R^{1F}は、水素、任意に置換されたアルキル、アルケニル、アリール、アラアル
 5 キル、ヘテロアラアルキル、ヘテロアリールチオアルキル；R^{2F}は任意に置換
 されたアリールチオ、アリールチオアルキル等；R^{3F}は、水素、アルキル；
 R^{4F}は、水素、アルキル；R^{5F}は、任意に置換されたアルキル等を表わす。)
 で示される化合物がマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害作用を有している
 ことが開示されている。

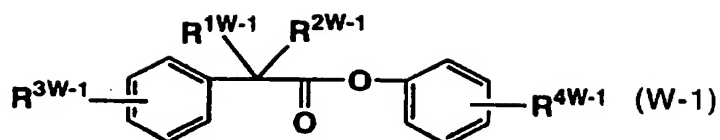
10

(6) WO 9 6 1 6 0 2 7号明細書には一般式 (G)

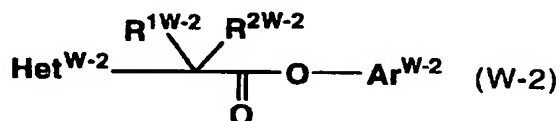


15 (式中、R^{1G}は、-CONHOH、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ア
 リールオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等；R^{2G}はアリール等；
 R^{3G}は、アルキル等；R^{7G}は、アリール等；
 X^Gは、-(CH₂)^{m^G}Y^G(CH₂)^{n^G}(基中、Y^Gは、S等；m^G、n^G、p^G
 は、0～4を表わす。) で示される化合物がマトリックスメタロプロテイナー
 20 ゼ阻害作用を有していることが開示されている。

また、(7) 特開平 4-226939 および (8) 同 4-283576 号明
 細書には、それぞれ一般式 (W-1)

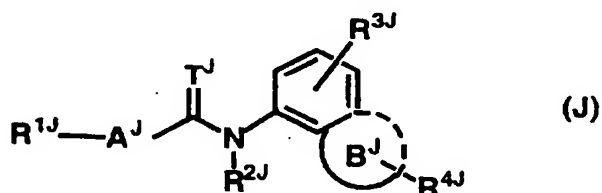


(式中、 $\text{R}^{1\text{W}-1}$ 、 $\text{R}^{2\text{W}-1}$ は水素、 $\text{C}1\sim6$ アルキル基、 $\text{C}3\sim6$ シクロアルキル基、または一緒にメチレン、エチレン、ポリメチレン基； $\text{R}^{3\text{W}-1}$ は水素、
 5 ハロゲン、ハロアルキル、 $\text{C}1\sim12$ アルキル、 $\text{C}1\sim12$ アルコキシ等；
 $\text{R}^{4\text{W}-1}$ は水素、ハロゲン、ニトロ、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{9\text{W}-1}$ (p は0、1、2であり、 $\text{R}^{9\text{W}-1}$ はヒドロキシ、 $-\text{ONa}$ 、置換されていてもよい
 $\text{C}1\sim12$ アルキル基、シクロアルキル基)を表わす。)で示される化合物および一般式 (W-2)



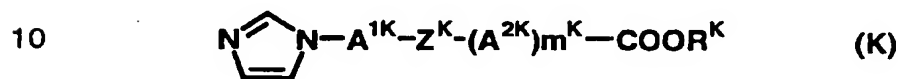
(式中、 $\text{R}^{1\text{W}-2}$ 、 $\text{R}^{2\text{W}-2}$ は水素、 $\text{C}1\sim4$ アルキル基、 $\text{C}3\sim6$ シクロアルキル基、または一緒にメチレン、エチレン、ポリメチレン基； $\text{Ar}^{\text{W}-2}$ は置換されていてもよいフェニル； $\text{Het}^{\text{W}-2}$ は1以上の窒素、硫黄または酸素原子を含有している複素環である。)で示される化合物がエラスターゼの阻害作用を有していることが開示されている。

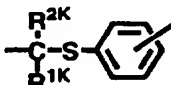
(9) EP公開0173516号の明細書には一般式 (J)



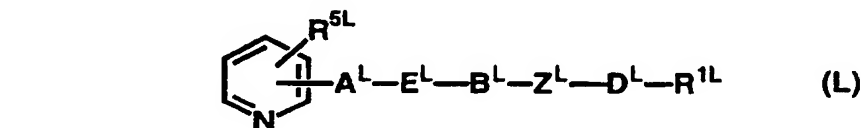
(式中、 B^J は、 $-SCH_2-$ 等； T^J は、酸素等； R^{1J} は、 R^{5J} 、 R^{6J} で任意に置換されたフェニル、ナフチル等またはC1～20アルキル、アルケニル、アルキニル； R^{2J} は水素、C1～6アルキル； R^{3J} は、水素、アルキル等； R^{4J} は、 $-(CH_2)_{p^J}-COOR^{8J}$ （基中、 p^J は、0～10； R^{8J} は、水素、C1～6アルキルを表わす。）で示される化合物がSRS拮抗作用または5 α -リダクターゼ阻害作用を有していることが開示されている。

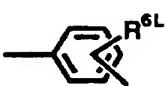
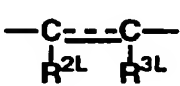
(10) 英国特許2031408号の明細書には一般式(K)



(式中、 R^K は、水素、アルキル； A^{1K} 、 A^{2K} は、アルキレン、アルケニレン； m^K は、0、1； Z^K は、等； R^{1K} 、 R^{2K} は、水素、アルキルを表わす。）で示される化合物がTXA₂合成酵素阻害作用を有していることが開示されている。

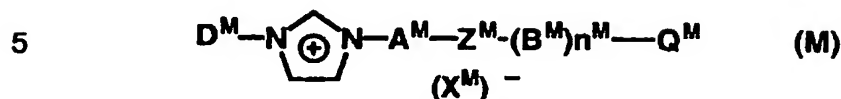
(11) 英国特許2039903号の明細書には一般式(L)



(式中、 A^L は、水酸基で置換されてもよいC1～5アルキレン； E^L は、等； B^L は、硫黄等； Z^L は、単結合、 $C\equiv C$ 、； D^L は、単結合、C1～5アルキレン； R^{1L} は、 $COOR^{4L}$ 等； R^{4L} は水素、C1～12アルキル等を表わす。）で示される化合物がTXA₂合成酵素阻害作用を

有していることが開示されている。

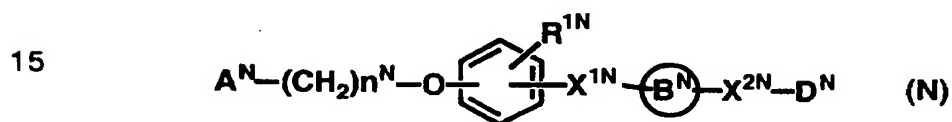
(12) アメリカ特許4461905号の明細書には一般式 (M)



(式中、 A^{M} 、 B^{M} はC1～8アルキレン、アルケニレン； D^{M} は、C2～10アシル、C2～7アルコキシカルボニル等； Q^{M} は、C2～7アルコキシカルボニル等； X^{M} は、ハロゲン； n^{M} は、0、1； Z^{M} は、 $-\text{Y}^{\text{M}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{E}^{\text{M}}$ ；

10 E^{M} は、水素、C1～6アルキル等； Y^{M} は硫黄等を表わす。)で示される化合物がTXA₂合成酵素阻害作用を有していることが開示されている。

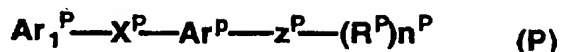
(13) WO865779号の明細書には一般式 (N)



(式中、 $\text{X}^{1\text{N}}$ は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{Y}^{1\text{N}}-$ 、 $-\text{Y}^{1\text{N}}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{COY}^{2\text{N}}-$ 、 $-\text{Y}^{2\text{N}}-\text{CO}-$ ($\text{Y}^{1\text{N}}$ は、酸素等； $\text{Y}^{2\text{N}}$ は、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{Y}^{1\text{N}}-$ 、 $-\text{Y}^{1\text{N}}\text{CH}_2-$)； B^{N} は、フェニレン等； $\text{X}^{2\text{N}}$

20 は、 $-\text{Y}^{3\text{N}}-\text{Y}^{4\text{N}}-$ ($\text{Y}^{3\text{N}}$ は、硫黄等； $\text{Y}^{4\text{N}}$ は、C1～6アルレン)； D^{N} は、 $-\text{COOH}$ 、低級アルコキシカルボニル等； $\text{R}^{1\text{N}}$ は、水素、低級アルキル； n^{N} は、3～10； A^{N} は水素、フェニル、フェノキシを表わす。)で示される化合物がSR₂拮抗作用を有していることが開示されている。

(14) EP 公開 1 8 1 5 6 8 号の明細書には一般式 (P)



- 5 (式中、 Ar^P は、フェニル等； Z^P は、0-2個の二重結合を含みうるC1-10アルキレンで、 Ar^P とは、硫黄等と介してもよく； R^P は、カルボキシ、アルコキシカルボニル等； n^P は、0、1； X^P は $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、エチニレン、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CONR}^{1P}-$ 等； Ar_1^P は、フェニル、N、S、O原子を含有する複素環を表わす。)で示される化合物が5-リポキシゲナーゼ阻害作用を
- 10 有していることが開示されている。

また、下記の化合物がすでに知られている。しかし、いずれの化合物もマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害活性を有する旨の記載はなく、またこれらの化合物がその活性を有することを示唆する記載はない(カッコ内はケミカル

15 アブストラクトの番号である。)

- (1) 3-(4-メチルフェニルスルホニル)プロピオン酸 イソプロピルエステル (122-323393)、
- (2) 3-(4-メチルフェニルスルホニル)プロピオン酸 フェニルエステル (095-006058)、
- 20 (3) 3-(4-メチルフェニルスルホニル)プロピオン酸ナトリウム (094-174529)、
- (4) 3-(4-メチルフェニルスルホニル)プロピオン酸 メチルエステル (122-323393)、
- (5) 3-(4-メチルフェニルスルホニル)プロピオン酸 エチルエステル
- 25 (122-323393)、
- (6) 3-(4-メチルフェニルスルホニル)プロピオン酸 (121-009456)、
- (7) 3-(4-エチルフェニルスルホニル)プロピオン酸 (100-200853)、
- (8) 3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸 フェニルエス

- テル (095-006058) 、
- (9) 3- (4-メトキシフェニルスルホニル) プロピオン酸、
- (10) 3- (4-ニトロフェニルスルホニル) プロピオン酸 メチルエステル (122-323393) 、
- 5 (11) 3- (4-ニトロフェニルスルホニル) プロピオン酸 イソプロピルエステル (122-323393) 、
- (12) 3- (4-ニトロフェニルスルホニル) プロピオン酸、
- (13) 3- (4-アミノフェニルスルホニル) プロピオン酸 エチルエステル (115-072840) 、
- 10 (14) 3- (4-アミノフェニルスルホニル) プロピオン酸 (085-048254) 、
- (15) 3- (4-ヒドロキシフェニルスルホニル) プロピオン酸、
- (16) 3- (4-ヒドロキシフェニルスルホニル) プロピオン酸 フェニルエステル (111-164337) 、
- (17) 3- (4-ブロモフェニルスルホニル) プロピオン酸 メチルエステル
- 15 ル (066-104778) 、
- (18) 3- (4-ブロモフェニルスルホニル) プロピオン酸 エチルエステル (066-104778) 、
- (19) 3- (4-ブロモフェニルスルホニル) プロピオン酸 フェニルエステル (095-006058) 、
- 20 (20) 3- (4-クロロフェニルスルホニル) プロピオン酸 メチルエステル (066-104778) 、
- (21) 3- (4-クロロフェニルスルホニル) プロピオン酸 エチルエステル (066-104778) 、
- (22) 3- (4-クロロフェニルスルホニル) プロピオン酸 t-ブチルエ
- 25 ステル (122-323393) 、
- (23) 3- (4-クロロフェニルスルホニル) プロピオン酸 イソプロピルエステル (122-323393) 、
- (24) 3- (4-クロロフェニルスルホニル) プロピオン酸 (101-006755) 、

- (25) 3-(4-クロロフェニルスルホニル) プロピオン酸 フェニルエステル (095-006058)、
- (26) 3-(4-ヨードフェニルスルホニル) プロピオン酸 エチルエステル (066-104778)、
- 5 (27) 3-(4-ヨードフェニルスルホニル) プロピオン酸 メチルエステル (066-104778)、
- (28) 3-(4-アセチルアミノフェニルスルホニル) プロピオン酸 メチルエステル (114-014686)、
- (29) 3-(4-アセチルアミノフェニルスルホニル) プロピオン酸 エチルエステル (115-072840)、
- 10 (30) 3-(4-ビニルフェニルスルホニル) プロピオン酸ナトリウム (094-174529)、
- (31) 3-(4-カルボキシフェニルスルホニル) プロピオン酸、
- (32) 3-(4-シアノフェニルスルホニル) プロピオン酸 エチルエステル、
- 15 (33) 3-(4-ホルミルフェニルスルホニル) プロピオン酸 エチルエステル、
- (34) 3-(4-ビフェニルスルホニル) プロピオン酸 メチルエステル (093-061046)、
- 20 (35) 2-アミノ-3-(2-メチルフェニルスルホニル) プロピオン酸 (53-14959g)、
- (36) 2-アミノ-3-(3-メチルフェニルスルホニル) プロピオン酸 (53-14959g)、
- (37) 2-アミノ-3-(4-メチルフェニルスルホニル) プロピオン酸
- 25 (53-14959g)、
- (38) 2-アミノ-3-(4-フルオロフェニルスルホニル) プロピオン酸 (53-14959g)、
- (39) 2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロフェニルス

ルホニル) プロピオン酸 (124-289512)、

(40) 2-アミノ-3-(4-クロロフェニルスルホニル) プロピオン酸
(53-14959g)、

5 (41) 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロフェニルスル
ホニル) プロピオン酸 (124-117961)、

(42) 2-アミノ-3-(3-トリフルオロメチルフェニルスルホニル) プ
ロピオン酸 (53-14959h)、

(43) 2-アミノ-3-(4-ニトロフェニルスルホニル) プロピオン酸
(119-95106)、

10 (44) 2-アミノ-3-(2-ニトロフェニルスルホニル) プロピオン酸
(119-95106)、

(45) 2-アミノ-3-(4-アミノフェニルスルホニル) プロピオン酸
(119-95106)、

15 (46) 2-アミノ-3-(2-アミノフェニルスルホニル) プロピオン酸
(119-95106)、

(47) 2, 2-ジメチル-3-(4-ヒドロキシフェニルチオ) プロピオン
酸、

(48) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルメルカプト) フェニル 2
-フェニルブチレート、

20 (49) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルスルフィニル) フェニル
2-フェニルブチレート、

(50) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルスルホニル) フェニル 2
-フェニルブチレート、

25 (51) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルメルカプト) フェニル 2
-(4-メトキシフェニル) イソブチレート、

(52) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルメルカプト) フェニル 2
-(3, 4-ジエチルフェニル) イソ酪酸、

(53) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルメルカプト) フェニル 2

- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ナフチル) ブチレート、
- (54) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルメルカプト) フェニル 2
- (1-メチル-2-ピロール) ブチレート、
- (55) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルスルフィニル) フェニル
- 5 2-(1-メチル-2-ピロール) ブチレート
- (56) 3-(4-プロモフェニルチオ) プロピオン酸
- (57) N-t-ブトキシ-3-(4-プロモフェニルチオ) プロピオンアミド
- (58) N-t-ブトキシ-3-(4-ビフェニルチオ) プロピオンアミド

10

化合物(47)～(49)および化合物(50)～(55)は、それぞれ先述した(7)特開平4-226939および(8)同4-283576号明細書に記載されている。

15

発明の開示

本発明者らは、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式(I)で示されるアリール(スルフィド、スルホキシド、スルホン)誘導体が目的を達成することを見出した。

一般式(I)で示されるアリール(スルフィド、スルホキシド、スルホン)誘導体の多くは、今まで知られていない新規な化合物である。

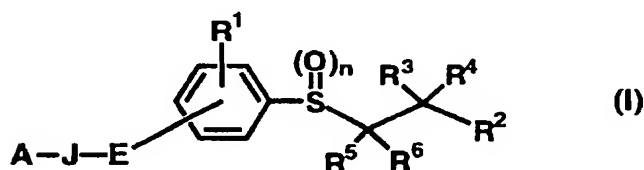
20

さらに、本発明化合物がマトリックスメタロプロテイナーゼ、特にゼラチナーゼ類に特異的な阻害作用を有することをも見出した。

本発明は、

- 1) 一般式(I)

25



(式中、 R^1 は、水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わし、

R^2 は、 $-\text{COOR}^7$ 基または $-\text{CONHOR}^8$ 基を表わし、

5 R^7 は、水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、あるいはフェニル基、
 $-\text{OCOR}^{23}$ 基（基中、 R^{23} はC 1～4 アルキル基を表わす。）または
 $-\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$ 基（基中、 R^{24} および R^{25} はそれぞれ独立して、水素原子ま
たはC 1～4 アルキル基を表わす。）で置換されたC 1～4 アルキル基を表わ
し、

10 R^8 は、水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換
されたC 1～4 アルキル基を表わし、

Eは、 $-\text{CONR}^9-$ 基、 $-\text{NR}^9\text{CO}-$ 基、 $-\text{OCO}-$ 基、 $-\text{COO}-$ 基、
 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 基、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基
または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基（基中、 R^9 は水素原子、C 1～4 アルキル基、フェニル基、
またはフェニル基で置換されたC 1～4 アルキル基を表わす。また、各基にお
15 いて左側の結合手がJ基に結合するものとする。）を表わし、

Jは、単結合またはC 1～8 アルキレン基を表わし、

Aは、

1) 水素原子、

2) C 1～8 アルキル基、

20 3) Ar基（Arは、炭素環または複素環を表わし、1から3個の、

i) C 1～15 アルキル基、

ii) C 1～15 アルコキシ基、

iii) ハロゲン原子、

iv) ニトロ基、

25 v) シアノ基、

vi) グアニジノ基、

vii) アミジノ基、

viii) 水酸基、

ix) ベンジルオキシ基、

x) $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基 (基中、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して、水素原子、 $\text{C}1\sim4$ アルキル基または $-\text{COOR}^{14}$ 基 (基中、 R^{14} は $\text{C}1\sim4$ アルキル基またはベンジル基を表わす。)) を表わす。)、

5 xi) $-\text{COOR}^{15}$ 基 (基中、 R^{15} は水素原子、 $\text{C}1\sim4$ アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換された $\text{C}1\sim4$ アルキル基を表わす。)、

xii) トリフルオロメチル基、

xiii) 炭素環基、

xiv) 複素環基または

10 xv) 水酸基、 $\text{C}1\sim4$ アルコキシ基、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基 (基中、 R^{12} および R^{13} は前記と同じ意味を表わす。)、 $-\text{COOR}^{15}$ 基 (基中、 R^{15} は前記と同じ意味を表わす。)、炭素環または複素環で置換された $\text{C}1\sim4$ アルキル基で置換されていてもよい。) または

4) 水酸基または $\text{C}1\sim4$ アルコキシ基で置換された $\text{C}1\sim4$ アルキル基を表

15 わすか、あるいは

A、JおよびE基が一緒になって、メチル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、フェニル基、水酸基、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 基 (基中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立して、水素原子、 $\text{C}1\sim4$ アルキル基、 $-\text{COOR}^{18}$ 基 (基中、 R^{18} は $\text{C}1\sim4$ アルキル基またはベンジル基を表わす。)) を表わす。)) または複素環基 (この複素環基は、 $1\sim4$ 個の $\text{C}1\sim4$

20 アルキル基、 $\text{C}1\sim4$ アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、カルボキシ基、 $\text{C}1\sim8$ アルコキシカルボニル基、ニトロ基、 $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 基 (基中、 R^{24} および R^{25} は、前記と同じ意味を表わす。)) または $\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$ 基 (基中、 R^{24} および R^{25} は、前記と同じ意味を表わす。)) で

25 置換されてもよい。) を表わし、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) $\text{C}1\sim8$ アルキル基 (ただし、基中の $\text{C}1\sim8$ アルキル基の炭素原子 1

個は硫黄原子 1 個に置き換わっていてもよいものとする。)、

(3) $-COOR^{19}$ 基 (基中、 R^{19} は水素原子、C 1 ~ 8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、

5 (4) Ar_1 基 (Ar_1 は炭素環または複素環を表わし、1 から 3 個の C 1 ~ 4 アルキル基、C 1 ~ 4 アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよい。)、

(5) 水酸基、

10 (6) $-NR^{20}R^{21}$ 基 (基中、 R^{20} および R^{21} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、 $-COOR^{22}$ 基または $-COR^{22}$ 基 (基中、 R^{22} は C 1 ~ 4 アルキル基またはベンジル基を表わす。)、

(7) $-NH-\overset{R^a}{\underset{|}{CO}}-NH-\overline{p}-R^b$ 基 (基中、 R^a は、水素原子またはフェニル基を表わし、 R^b は、水素原子、 $-COOR^{22}$ 基または $-COR^{22}$ 基 (基中、 R^{22} は前記と同じ意味を表わす。)) を表わし、 p は、1 または 2 を表わす。)

または

15 (8) 置換基として、

(a) $-COOR^{19}$ 基 (基中、 R^{19} は前記と同じ意味を表わす。)、

(b) C 1 ~ 4 アルコキシ基、

(c) 水酸基、

(d) ベンジルオキシ基、

20 (e) $-NR^{20}R^{21}$ 基 (基中、 R^{20} および R^{21} は前記と同じ意味を表わす。)

または、

(f) Ar_1 基 (基中、 Ar_1 は前記と同じ意味を表わす。)

からなる群から選ばれる基で置換された C 1 ~ 8 アルキル基 (ただし、基中の C 1 ~ 8 アルキル基の炭素原子 1 個は硫黄原子 1 個に置き換わっていてもよいものとする。)) を表わすか、もしくは R^3 および R^4 が結合する炭素原子と一緒に

25 になって C 3 ~ 7 シクロアルキル基を表わし、

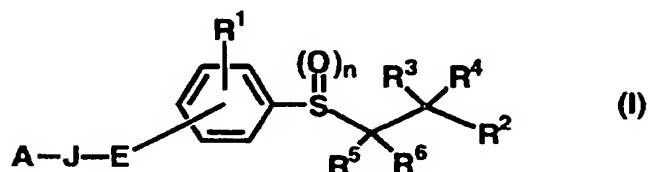
R^5 および R^6 は、水素原子またはメチル基を表わすか、もしくは

R^3 および R^5 が一緒になって単結合を形成し、 R^4 および R^6 は前記と同じ意味を表わし、

n は0、1または2を表わす。ただし、A、JおよびEが一緒になって、フェニル基を表わし、かつ R^2 がCONHOH基を表わす時、 n は1または2を表わす。)

で示されるアリール（スルフィド、スルホキシド、スルホン）誘導体、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、

2) 一般式 (I)



(式中、 R^1 は、水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わし、

R^2 は、 $-COOR^7$ 基または $-CONHOR^8$ 基を表わし、

R^7 は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、あるいはフェニル基、 $-OCOR^{23}$ 基（基中、 R^{23} はC 1～4アルキル基を表わす。）または $-CONR^{24}R^{25}$ 基（基中、 R^{24} および R^{25} はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。）で置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

R^8 は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

Eは、 $-CONR^9-$ 基、 $-NR^9CO-$ 基、 $-OCO-$ 基、 $-COO-$ 基、 $-CH_2-O-$ 基、 $-CO-CH_2-$ 基、 $-(CH_2)_2-$ 基、 $-CH=CH-$ 基または $-C\equiv C-$ 基（基中、 R^9 は水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基、

またはフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基を表わす。また、各基において左側の結合手がJ基に結合するものとする。）を表わし、

J は、単結合または C 1 ~ 8 アルキレン基を表わし、
A は、

1) 水素原子、

2) C 1 ~ 8 アルキル基、

5 3) A r 基 (A r は、炭素環または複素環を表わし、1 から 3 個の、

i) C 1 ~ 15 アルキル基、

ii) C 1 ~ 15 アルコキシ基、

iii) ハロゲン原子、

iv) ニトロ基、

10 v) シアノ基、

vi) グアニジノ基、

vii) アミジノ基、

viii) 水酸基、

ix) ベンジルオキシ基、

15 x) $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基 (基中、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して、水素原子、
C 1 ~ 4 アルキル基または $-\text{COOR}^{14}$ 基 (基中、 R^{14} は C 1 ~ 4 アルキル基
またはベンジル基を表わす。) を表わす。)、

xi) $-\text{COOR}^{15}$ 基 (基中、 R^{15} は水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基、フェニ
ル基、またはフェニル基で置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表わす。)、

20 xii) トリフルオロメチル基、

xiii) 炭素環基、

xiv) 複素環基または

xv) 水酸基、C 1 ~ 4 アルコキシ基、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基 (基中、 R^{12} および R^{13}
は前記と同じ意味を表わす。)、 $-\text{COOR}^{15}$ 基 (基中、 R^{15} は前記と同じ意
25 味を表わす。)、炭素環または複素環で置換された C 1 ~ 4 アルキル基で置換
されていてもよい。) または

4) 水酸基または C 1 ~ 4 アルコキシ基で置換された C 1 ~ 4 アルキル基を表
わすか、あるいは

- A、J および E 基が一緒になって、メチル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、フェニル基、水酸基、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 基（基中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル基、 $-\text{COOR}^{18}$ 基（基中、 R^{18} は C 1～4 アルキル基またはベンジル基を表わす。）を表わす。）または複素環基（この複素環基は、1～4 個の C 1～4 アルキル基、C 1～4 アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、カルボキシ基、C 1～8 アルコキシカルボニル基、ニトロ基、 $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 基（基中、 R^{24} および R^{25} は、前記と同じ意味を表わす。）または $\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$ 基（基中、 R^{24} および R^{25} は、前記と同じ意味を表わす。）で置換されてもよい。）を表わし、
- R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、
- (1) 水素原子、
 - (2) C 1～8 アルキル基（ただし、基中の C 1～8 アルキル基の炭素原子 1 個は硫黄原子 1 個に置き換わっていてもよいものとする。）、
 - (3) $-\text{COOR}^{19}$ 基（基中、 R^{19} は水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換された C 1～4 アルキル基を表わす。）、
 - (4) Ar_1 基（ Ar_1 は炭素環または複素環を表わし、1 から 3 個の C 1～4 アルキル基、C 1～4 アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよい。）、
 - (5) 水酸基、
 - (6) $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 基（基中、 R^{20} および R^{21} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル基、 $-\text{COOR}^{22}$ 基または $-\text{COR}^{22}$ 基（基中、 R^{22} は C 1～4 アルキル基またはベンジル基を表わす。）、
 - (7) $-\text{NH}-\text{CO}-\overset{\text{R}^a}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{NH}-\text{R}^b$ 基（基中、 R^a は、水素原子またはフェニル基を表わし、 R^b は、水素原子、 $-\text{COOR}^{22}$ 基または $-\text{COR}^{22}$ 基（基中、 R^{22} は前記と同じ意味を表わす。）を表わし、p は、1 または 2 を表わす。）または

(8) 置換基として、

(a) $-COOR^{19}$ 基 (基中、 R^{19} は前記と同じ意味を表わす。)、

(b) C 1 ~ 4 アルコキシ基、

(c) 水酸基、

5 (d) ベンジルオキシ基、

(e) $-NR^{20}R^{21}$ 基 (基中、 R^{20} および R^{21} は前記と同じ意味を表わす。)
または、

(f) Ar_1 基 (基中、 Ar_1 は前記と同じ意味を表わす。)

10 からなる群から選ばれる基で置換されたC 1 ~ 8 アルキル基 (ただし、基中のC 1 ~ 8 アルキル基の炭素原子 1 個は硫黄原子 1 個に置き換わっていてもよいものとする。)を表わすか、もしくは R^3 および R^4 が結合する炭素原子と一緒に
なってC 3 ~ 7 シクロアルキル基を表わし、

R^5 および R^6 は、水素原子またはメチル基を表わすか、もしくは

15 R^3 および R^5 が一緒になって単結合を形成し、 R^4 および R^6 は前記と同じ意味
を表わし、

n は0、1または2を表わす。

ただし、

(a) A、J および E が一緒になって、フェニル基を表わし、かつ R^2 が
CONHOH基を表わす時、 n は1または2を表わす。

20 (b) 下記 (1) ~ (58) の化合物は表わさないものとする：

(1) 3 - (4 - メチルフェニルスルホニル) プロピオン酸 イソプロピル
エステル、

(2) 3 - (4 - メチルフェニルスルホニル) プロピオン酸 フェニルエス
テル、

25 (3) 3 - (4 - メチルフェニルスルホニル) プロピオン酸ナトリウム、

(4) 3 - (4 - メチルフェニルスルホニル) プロピオン酸 メチルエステ
ル、

(5) 3 - (4 - メチルフェニルスルホニル) プロピオン酸 エチルエステ

ル、

(6) 3-(4-メチルフェニルスルホニル)プロピオン酸、

(7) 3-(4-エチルフェニルスルホニル)プロピオン酸、

5 (8) 3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸 フェニルエ
ステル、

(9) 3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸、

(10) 3-(4-ニトロフェニルスルホニル)プロピオン酸 メチルエス
テル、

10 (11) 3-(4-ニトロフェニルスルホニル)プロピオン酸 イソプロピ
ルエステル、

(12) 3-(4-ニトロフェニルスルホニル)プロピオン酸、

(13) 3-(4-アミノフェニルスルホニル)プロピオン酸 エチルエス
テル、

(14) 3-(4-アミノフェニルスルホニル)プロピオン酸、

15 (15) 3-(4-ヒドロキシフェニルスルホニル)プロピオン酸、

(16) 3-(4-ヒドロキシフェニルスルホニル)プロピオン酸 フェニ
ルエステル、

(17) 3-(4-ブロモフェニルスルホニル)プロピオン酸 メチルエス
テル、

20 (18) 3-(4-ブロモフェニルスルホニル)プロピオン酸 エチルエス
テル、

(19) 3-(4-ブロモフェニルスルホニル)プロピオン酸 フェニルエ
ステル、

25 (20) 3-(4-クロロフェニルスルホニル)プロピオン酸 メチルエス
テル、

(21) 3-(4-クロロフェニルスルホニル)プロピオン酸 エチルエス
テル、

(22) 3-(4-クロロフェニルスルホニル)プロピオン酸 t-ブチル

エステル、

(23) 3-(4-クロロフェニルスルホニル)プロピオン酸 イソプロピルエステル、

5 (24) 3-(4-クロロフェニルスルホニル)プロピオン酸、

(25) 3-(4-クロロフェニルスルホニル)プロピオン酸 フェニルエステル、

(26) 3-(4-ヨードフェニルスルホニル)プロピオン酸 エチルエステル、

10 (27) 3-(4-ヨードフェニルスルホニル)プロピオン酸 メチルエステル、

(28) 3-(4-アセチルアミノフェニルスルホニル)プロピオン酸 メチルエステル、

(29) 3-(4-アセチルアミノフェニルスルホニル)プロピオン酸 エチルエステル、

15 (30) 3-(4-ビニルフェニルスルホニル)プロピオン酸ナトリウム、

(31) 3-(4-カルボキシフェニルスルホニル)プロピオン酸、

(32) 3-(4-シアノフェニルスルホニル)プロピオン酸 エチルエステル、

20 (33) 3-(4-ホルミルフェニルスルホニル)プロピオン酸 エチルエステル、

(34) 3-(4-ビフェニルスルホニル)プロピオン酸 メチルエステル、

(35) 2-アミノ-3-(2-メチルフェニルスルホニル)プロピオン酸、

(36) 2-アミノ-3-(3-メチルフェニルスルホニル)プロピオン酸、

(37) 2-アミノ-3-(4-メチルフェニルスルホニル)プロピオン酸、

25 (38) 2-アミノ-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)プロピオン酸、

(39) 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロスルホニル)プロピオン酸、

- (40) 2-アミノ-3-(4-クロロフェニルスルホニル) プロピオン酸、
(41) 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロフェニルスルホニル) プロピオン酸、
(42) 2-アミノ-3-(3-トリフルオロメチルフェニルスルホニル) プロピオン酸、
5 (43) 2-アミノ-3-(4-ニトロフェニルスルホニル) プロピオン酸、
(44) 2-アミノ-3-(2-ニトロフェニルスルホニル) プロピオン酸、
(45) 2-アミノ-3-(4-アミノフェニルスルホニル) プロピオン酸、
(46) 2-アミノ-3-(2-アミノフェニルスルホニル) プロピオン酸、
10 (47) 2, 2-ジメチル-3-(4-ヒドロキシフェニルチオ) プロピオン酸、
(48) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルメルカプト) フェニル 2-フェニルブチレート、
(49) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルスルフィニル) フェニル 2-フェニルブチレート、
15 (50) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルスルホニル) フェニル 2-フェニルブチレート、
(51) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルメルカプト) フェニル 2-(4-メトキシフェニル) イソブチレート、
20 (52) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルメルカプト) フェニル 2-(3, 4-ジエチルフェニル) イソ酪酸、
(53) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルメルカプト) フェニル 2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ナフチル) ブチレート、
(54) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルメルカプト) フェニル 2-(1-メチル-2-ピロール) ブチレート、
25 (55) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルスルフィニル) フェニル 2-(1-メチル-2-ピロール) ブチレート、
(56) 3-(4-ブロモフェニルチオ) プロピオン酸、

(57) N-tert-ブトキシ-3-(4-プロモフェニルチオ)プロピオンアミド、

(58) N-tert-ブトキシ-3-(4-ビフェニルチオ)プロピオンアミド。)で示されるアリール(スルフィド、スルホキシド、スルホン)誘導体、または
5 それらの非毒性塩、および

3) 一般式(I)で示されるアリール(スルフィド、スルホキシド、スルホン)誘導体およびそれらの非毒性塩の製造方法に関する。

発明の詳細な説明

10 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。アルケニレン基中の二重結合は、E、ZおよびE Z混合物であるものを含む。また、分枝鎖のアルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体も含まれる。
15

一般式(I)中、 R^1 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} によって表わされるC1~4アルキル基または、 Ar_1 およびA、J、Eが一緒になって複素環を表わす場合の置換基中のC1~4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体である。
20

一般式(I)中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^8 、 R^{19} 、Aによって表わされるC1~8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体である。

一般式(I)中、Ar基の置換基中のC1~15アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル基およびこれらの異性体である。
25

一般式(I)中、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{15} 、 R^{19} によって表わされるフェニル

基が置換したC 1～4アルキル基とは、フェニル基1個によって置換されているメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体である。

一般式(I)中、 R^3 または R^4 中に含まれるC 1～4アルコキシ基またはA、J、Eが一緒になって複素環を表わす場合の置換基としてのC 1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体である。

一般式(I)中、Ar基の置換基中のC 1～15アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ、ドデシルオキシ、トリデシルオキシ、テトラデシルオキシ、ペンタデシルオキシ基およびこれらの異性体である。

一般式(I)中、Ar基または Ar_1 基の置換基中のハロゲン原子またはA、JおよびEが一緒になって表わされるハロゲン原子またはA、J、Eが一緒になって複素環を表わす場合の置換基としてのハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子である。

一般式(I)中、 R^3 および R^4 が結合する炭素原子と一緒に表わされるC 3～7シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチル基である。

一般式(I)中、Ar、 Ar_1 によって表わされる炭素環とは、C 5～10炭素環アリールまたは先述したC 3～7シクロアルキル基を表わす。例えば、C 5～10炭素環アリールとしては、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン等が挙げられる。

一般式(I)中、Ar、 Ar_1 、 R^3 または R^4 基によって表わされる複素環、A、JおよびEが一緒になって表わされる複素環およびArの置換基としての複素環とは、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子、1個の硫黄原子を含む5～15員の単環または二環式複素環を表わす。この様な複素環としては、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子、1個の硫黄原子を含む5～15員の単環または二環式複素環アリールまたは、その一部または全部が飽和したものが含ま

れる。例えば 1 ～ 2 個の窒素原子、1 個の酸素原子、1 個の硫黄原子を含む 5
～ 15 員の単環または二環式複素環アリアルとしては、ピロール、イミダゾール、
ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、
5 ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフエン、チア
イン (チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、
イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサジアジン、オキサアゼピン、
オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジアジン、チアジアゼピン、インド
10 ール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、
イソベンゾチオフエン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、
ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、
ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール環等が挙げられる。また、1 ～ 2 個の
窒素原子、1 個の酸素原子、1 個の硫黄原子を含む 5 ～ 15 員の単環または二
15 環式複素環、アリアルの一部または全部が飽和したものとしては、ピロリン、
ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピ
ベリジン、ピベラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、
ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、
ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチアイン (ジヒドロ
20 チオピラン)、テトラヒドロチアイン (テトラヒドロチオピラン)、ジヒドロ
オキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テト
ラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、
ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモ
ルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロ
25 ベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジ
ヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾ
チオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パー
ヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロ
キノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイ
30 ソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタ

- ラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、
- 5 ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール環等が挙げられる。

[塩]

- 10 本発明における非毒性塩とはすべての塩を包含する。例えば、一般的な塩、酸付加物塩、水和物塩等が挙げられる。

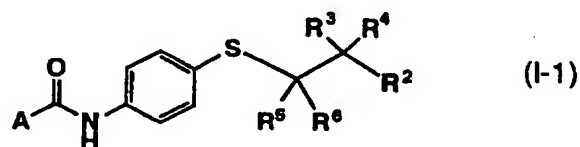
- 一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属 (カリウム、ナトリウム等) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、
- 15 マグネシウム等) の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン (テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等) の塩が挙げ
- 20 られる。

- 一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、
- 25 または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

また、一般式 (I) で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法に

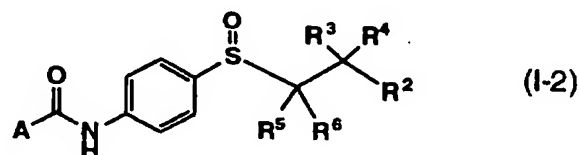
より、水和物に変換することもできる。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I-1)

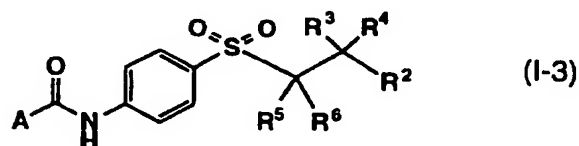


5

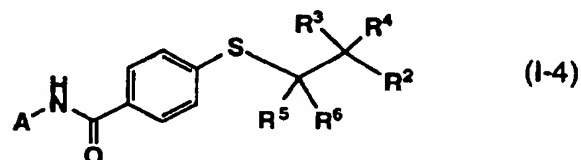
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-2)



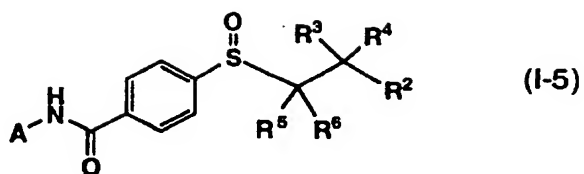
10 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-3)



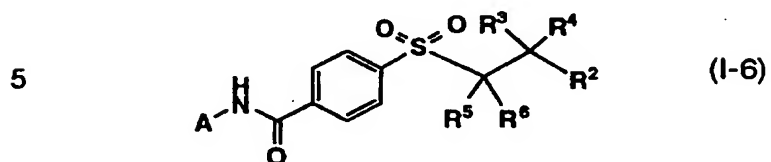
15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-4)



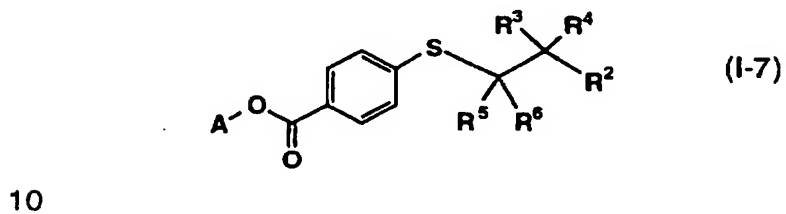
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-5)



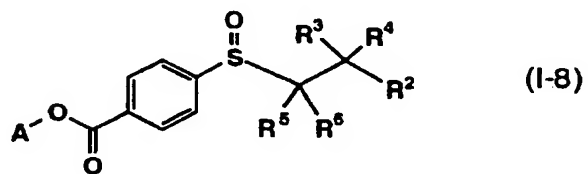
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-6)



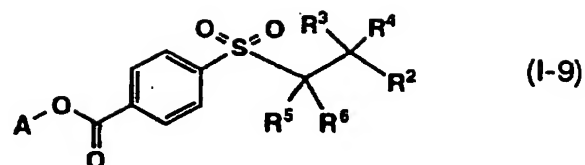
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-7)



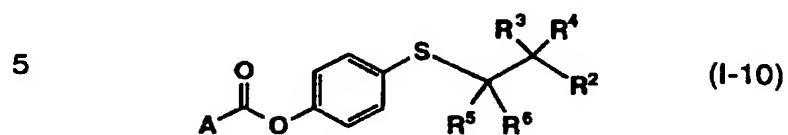
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-8)



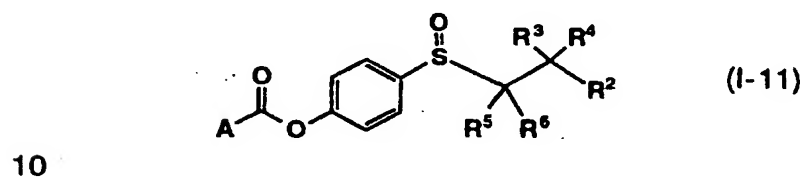
15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-9)



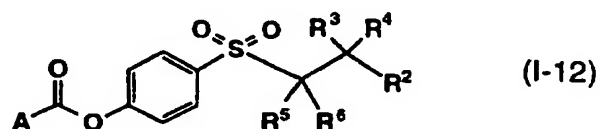
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-10)



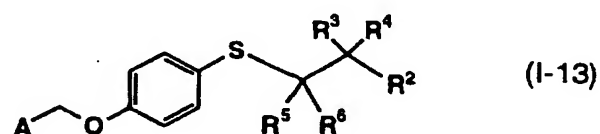
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-11)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-12)

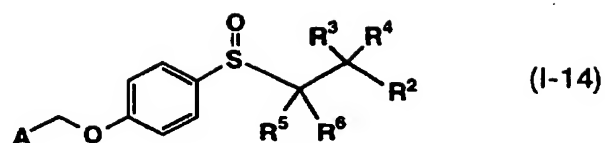


15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-13)



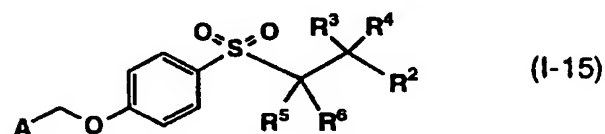
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-14)



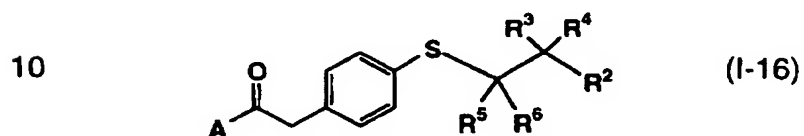
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

5 一般式 (I-15)



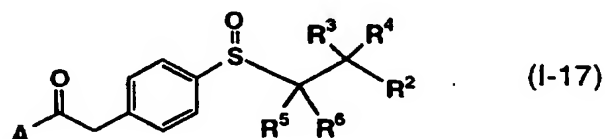
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-16)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

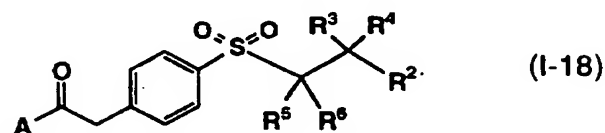
一般式 (I-17)



15

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

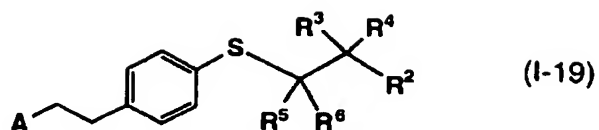
一般式 (I-18)



20

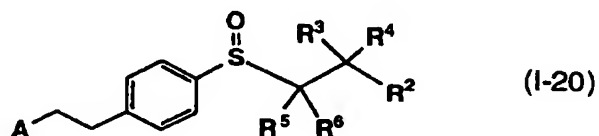
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-19)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

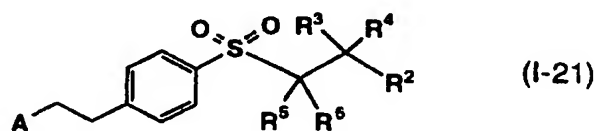
5 一般式 (I-20)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

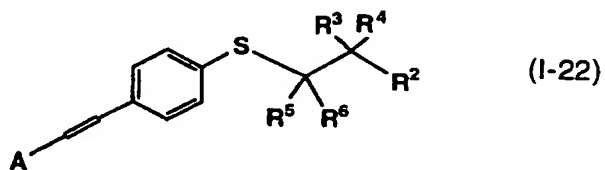
一般式 (I-21)

10



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

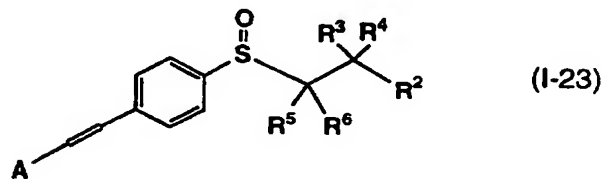
一般式 (I-22)



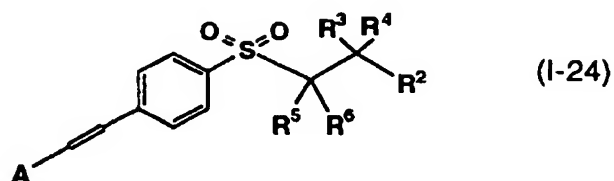
15

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-23)

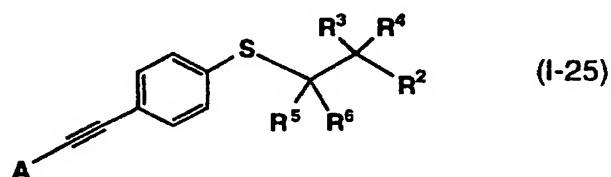


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-24)



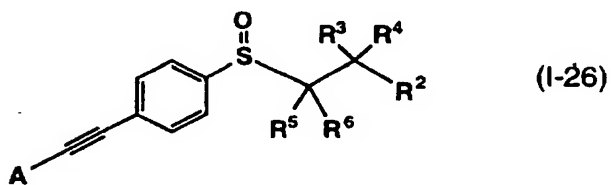
5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-25)



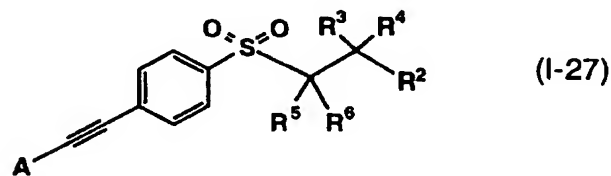
10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-26)



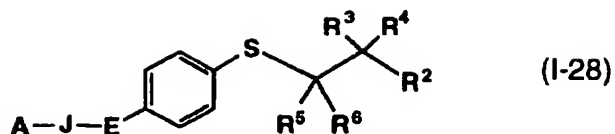
15

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
一般式 (I-27)



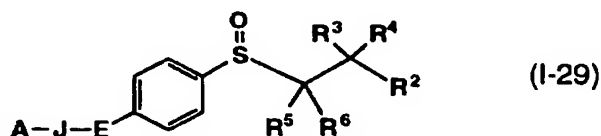
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-28)



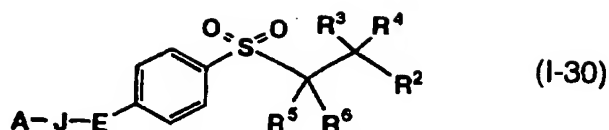
(式中、A、JおよびE基は一緒になって、メチル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、フェニル基、水酸基、
 5 NR¹⁶R¹⁷基（基中、R¹⁶およびR¹⁷は前記と同じ意味を表わす。）、複素環基（この複素環基は、1～4個のC 1～4アルキル基、C 1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、カルボキシ基、C 1～8アルコキシカルボニル基、ニトロ基、NR²⁴R²⁵基（基中、R²⁴およびR²⁵は、
 10 前記と同じ意味を表わす。）またはCONR²⁴R²⁵基（基中、R²⁴およびR²⁵は、前記と同じ意味を表わす。）で置換されてもよい。）を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）、

一般式 (I-29)



(式中、A、JおよびE基は一緒になって、メチル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、フェニル基、水酸基、
 15 NR¹⁶R¹⁷基（基中、R¹⁶およびR¹⁷は前記と同じ意味を表わす。）、複素環基（この複素環基は、1～4個のC 1～4アルキル基、C 1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、カルボキシ基、C 1～8アルコキシカルボニル基、ニトロ基、NR²⁴R²⁵基（基中、R²⁴およびR²⁵は、
 20 前記と同じ意味を表わす。）またはCONR²⁴R²⁵基（基中、R²⁴およびR²⁵は、前記と同じ意味を表わす。）で置換されてもよい。）を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）、

一般式 (I-30)

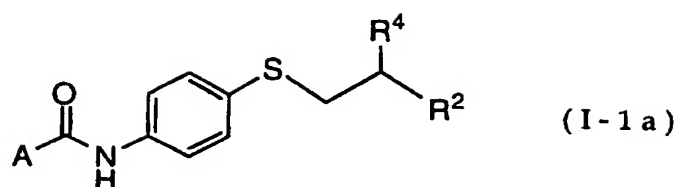


(式中、A、JおよびE基は一緒になって、メチル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、フェニル基、水酸基、
 5 NR¹⁶R¹⁷基（基中、R¹⁶およびR¹⁷は前記と同じ意味を表わす。）、複素環基（この複素環基は、1～4個のC1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、カルボキシ基、C1～8アルコキシカルボニル基、ニトロ基、NR²⁴R²⁵基（基中、R²⁴およびR²⁵は、
 10 前記と同じ意味を表わす。）またはCONR²⁴R²⁵基（基中、R²⁴およびR²⁵は、前記と同じ意味を表わす。）で置換されてもよい。）を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物が挙げられる。

より好ましくは、nが2である化合物、すなわち先述した一般式(1-3)、(1-6)、(1-9)、(1-12)、(1-15)、(1-18)、
 15 (1-21)、(1-24)、(1-27)および(1-30)で表わされる化合物である。そのうち特に好ましくは、さらにEが-CONH-、-CH₂-O-、-CH=CH-、エチニレン基である化合物およびA、JおよびE基が一緒になって複素環基である化合物、すなわち先述した一般式(1-3)、(1-15)、(1-24)、(1-27)および(1-30)（式中、A、
 20 JおよびE基が一緒になって複素環基を表わす場合）で表わされる化合物である。

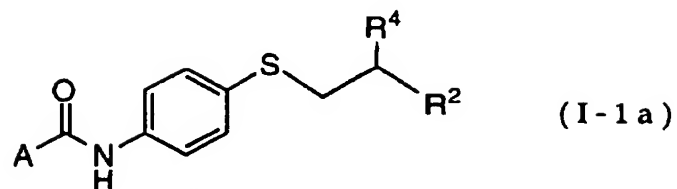
また、具体的な化合物としては、以下の表に示される化合物および実施例に記載された化合物が挙げられる。

表 1



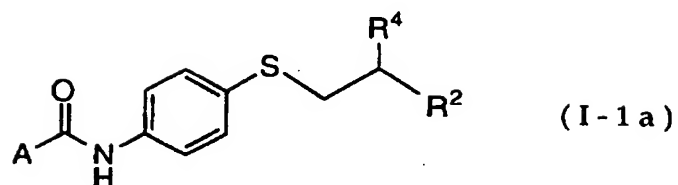
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 1 (続き)



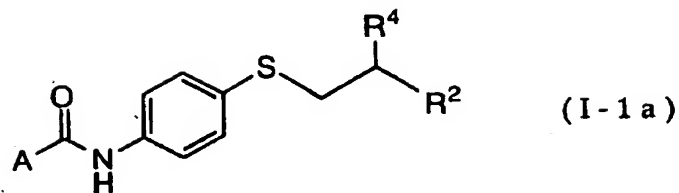
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 1 (続き)



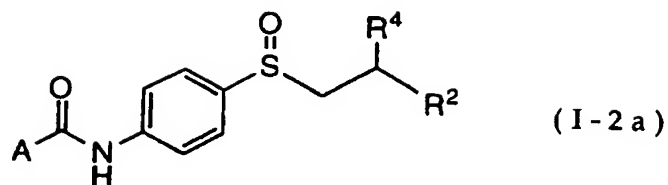
番号	A	R ⁴	R ²
2 1		H	COOH
2 2		H	CONHOH
2 3			COOH
2 4			CONHOH
2 5			COOH
2 6			CONHOH
2 7			COOH
2 8			CONHOH
2 9			COOH
3 0			CONHOH

表 1 (続き)



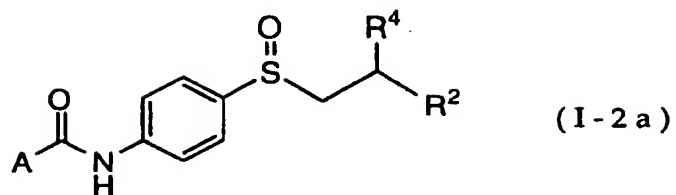
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 2



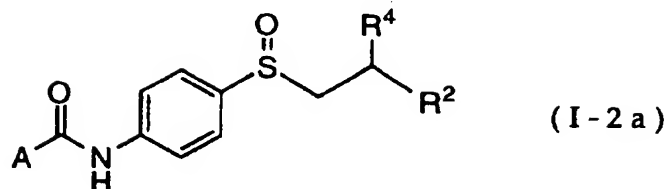
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 2 (続き)



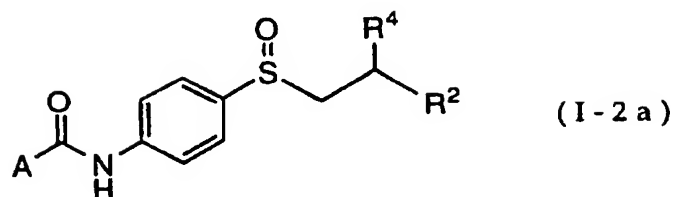
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 2 (続き)



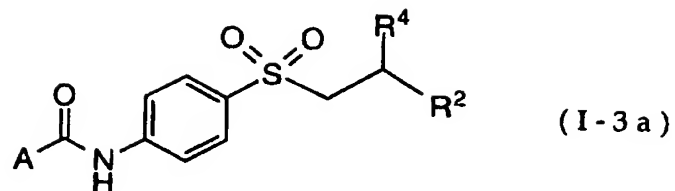
番号	A	R ⁴	R ²
2 1		H	COOH
2 2		H	CONHOH
2 3			COOH
2 4			CONHOH
2 5			COOH
2 6			CONHOH
2 7			COOH
2 8			CONHOH
2 9			COOH
3 0			CONHOH

表 2 (続き)



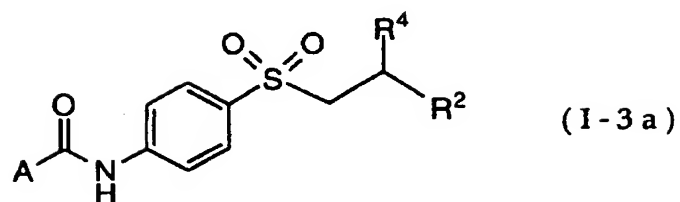
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 3



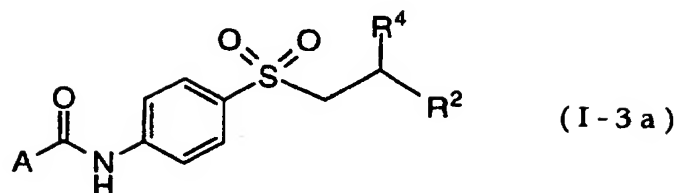
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 3 (続き)



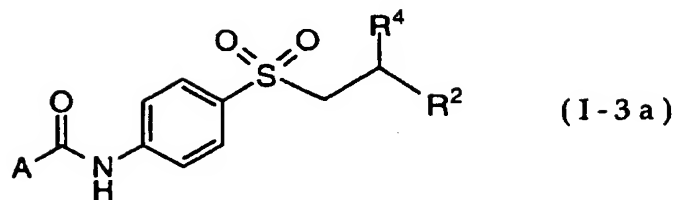
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 3 (続き)



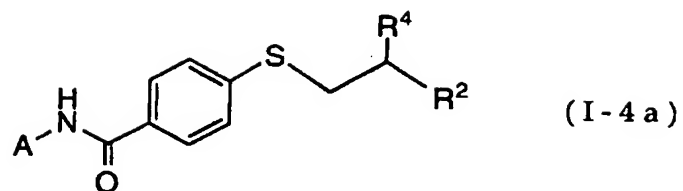
番号	A	R ⁴	R ²
2 1		H	COOH
2 2		H	CONHOH
2 3			COOH
2 4			CONHOH
2 5			COOH
2 6			CONHOH
2 7			COOH
2 8			CONHOH
2 9			COOH
3 0			CONHOH

表 3 (続き)



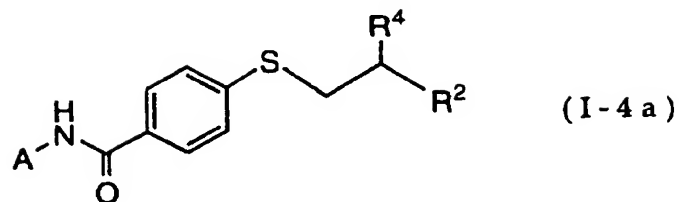
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 4



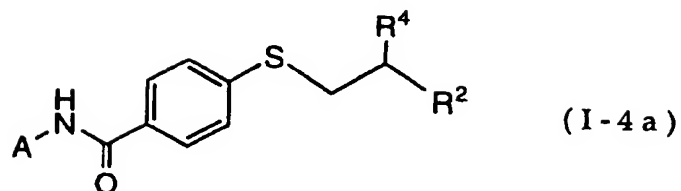
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 4(続き)



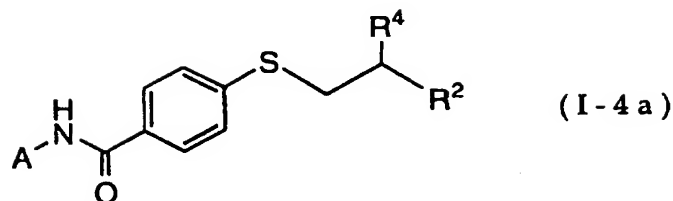
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 4 (続き)



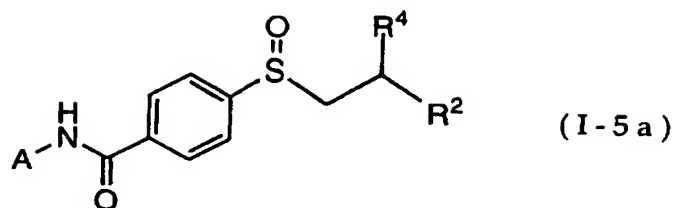
番号	A	R ⁴	R ²
2 1	H ₃ CO-	H	COOH
2 2	H ₃ CO-	H	CONHOH
2 3	H ₃ CO-		COOH
2 4	H ₃ CO-		CONHOH
2 5	H ₃ CO-		COOH
2 6	H ₃ CO-		CONHOH
2 7	H ₃ CO-		COOH
2 8	H ₃ CO-		CONHOH
2 9	H ₃ CO-		COOH
3 0	H ₃ CO-		CONHOH

表 4 (続き)



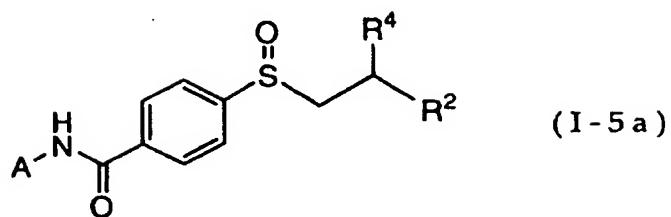
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 5



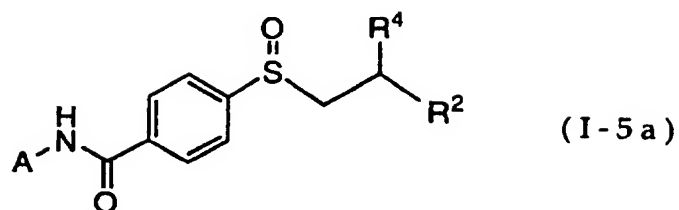
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 5 (続き)



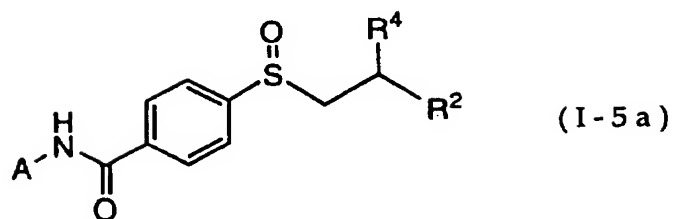
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 5 (続き)



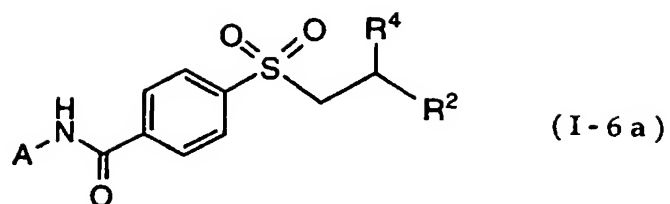
番号	A	R ⁴	R ²
2 1	H ₃ CO-	H	COOH
2 2	H ₃ CO-	H	CONHOH
2 3	H ₃ CO-		COOH
2 4	H ₃ CO-		CONHOH
2 5	H ₃ CO-		COOH
2 6	H ₃ CO-		CONHOH
2 7	H ₃ CO-		COOH
2 8	H ₃ CO-		CONHOH
2 9	H ₃ CO-		COOH
3 0	H ₃ CO-		CONHOH

表 5 (続き)



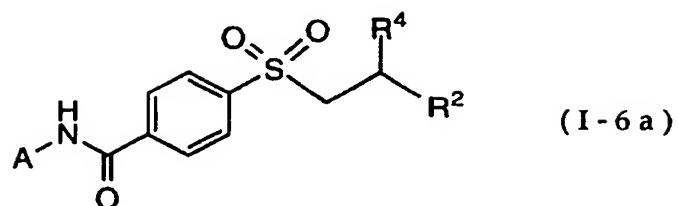
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 6



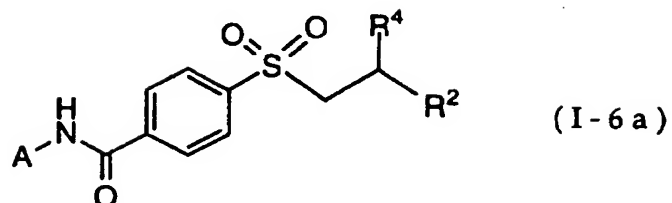
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 6 (続き)



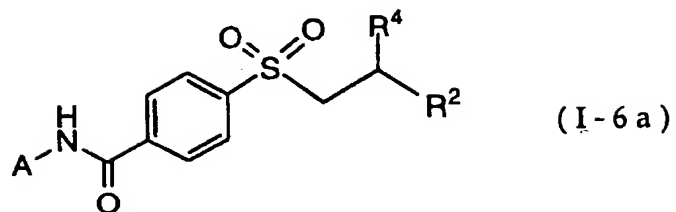
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 6 (続き)



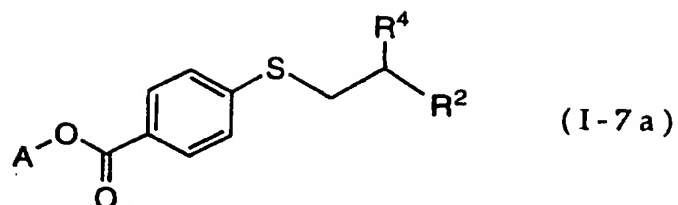
番号	A	R ⁴	R ²
2 1	H ₃ CO-	H	COOH
2 2	H ₃ CO-	H	CONHOH
2 3	H ₃ CO-		COOH
2 4	H ₃ CO-		CONHOH
2 5	H ₃ CO-		COOH
2 6	H ₃ CO-		CONHOH
2 7	H ₃ CO-		COOH
2 8	H ₃ CO-		CONHOH
2 9	H ₃ CO-		COOH
3 0	H ₃ CO-		CONHOH

表 6 (続き)



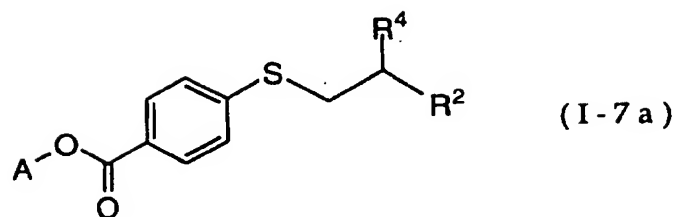
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 7



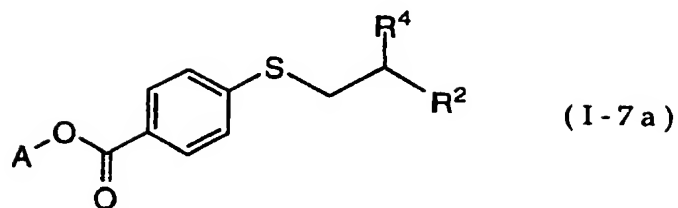
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 7 (続き)



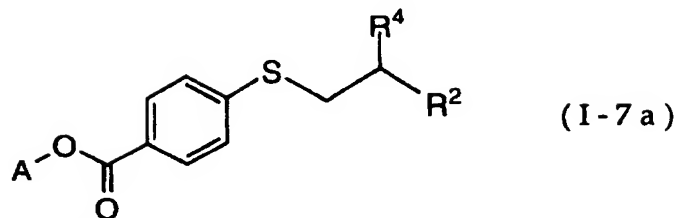
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 7 (続き)



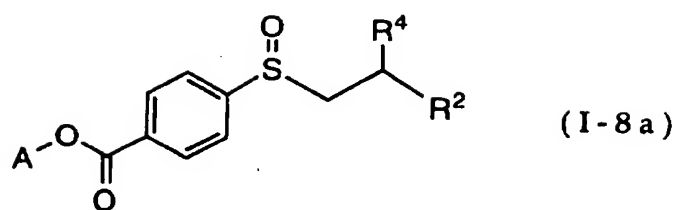
番号	A	R ⁴	R ²
2 1		H	COOH
2 2		H	CONHOH
2 3			COOH
2 4			CONHOH
2 5			COOH
2 6			CONHOH
2 7			COOH
2 8			CONHOH
2 9			COOH
3 0			CONHOH

表 7 (続き)



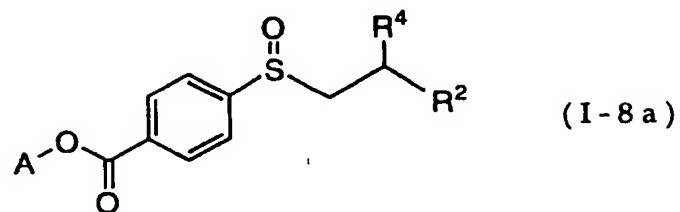
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 8



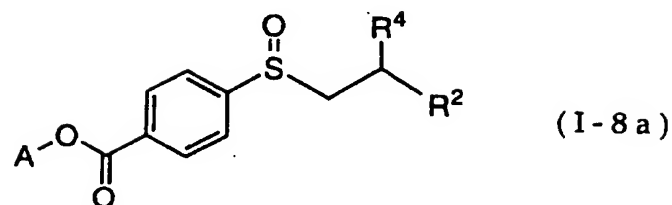
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 8(続き)



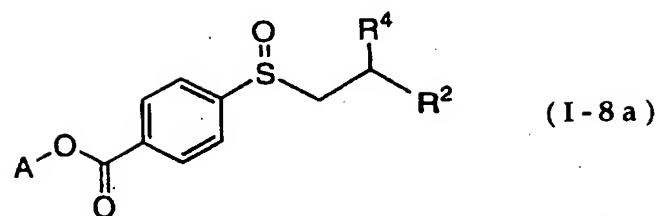
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 8 (続き)



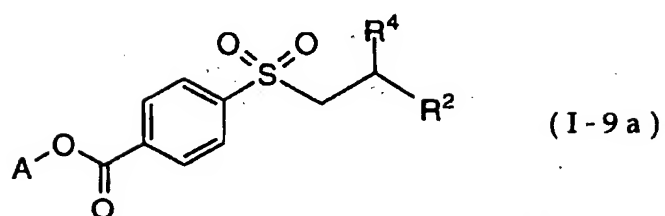
番号	A	R ⁴	R ²
2 1	H ₃ CO-	H	COOH
2 2	H ₃ CO-	H	CONHOH
2 3	H ₃ CO-		COOH
2 4	H ₃ CO-		CONHOH
2 5	H ₃ CO-		COOH
2 6	H ₃ CO-		CONHOH
2 7	H ₃ CO-		COOH
2 8	H ₃ CO-		CONHOH
2 9	H ₃ CO-		COOH
3 0	H ₃ CO-		CONHOH

表 8 (続き)



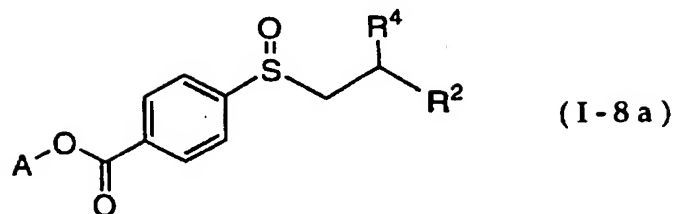
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 9 (続き)



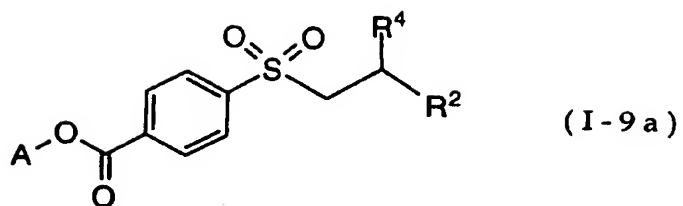
番号	A	R ⁴	R ²
2 1	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	H	COOH
2 2	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	H	CONHOH
2 3	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	H ₃ C-CH(CH ₃)-	COOH
2 4	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	H ₃ C-CH(CH ₃)-	CONHOH
2 5	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	CH ₂ CH ₂ OH	COOH
2 6	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	CH ₂ CH ₂ OH	CONHOH
2 7	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₅	COOH
2 8	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₅	CONHOH
2 9	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	CH ₂ CH ₂ -N ^H -C ₆ H ₄ -	COOH
3 0	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	CH ₂ CH ₂ -N ^H -C ₆ H ₄ -	CONHOH

表 8(続き)



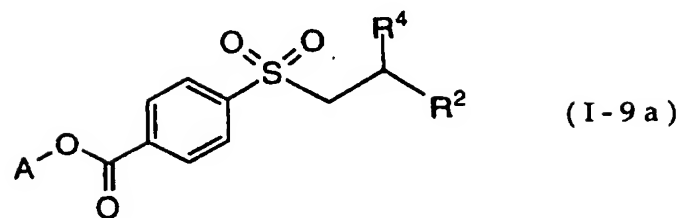
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 9



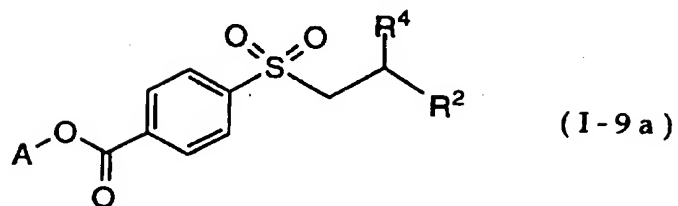
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 9 (続き)



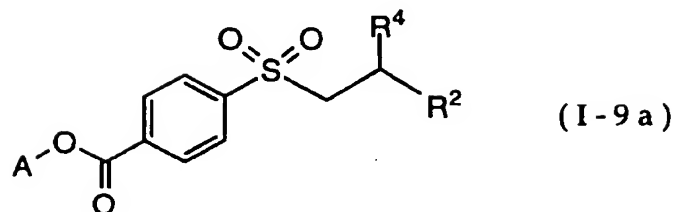
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 9 (続き)



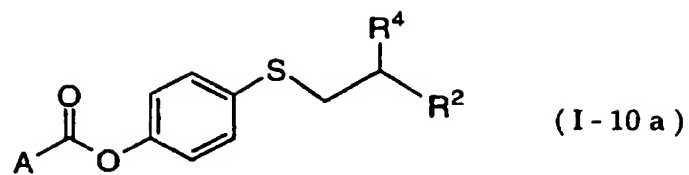
番号	A	R ⁴	R ²
2 1		H	COOH
2 2		H	CONHOH
2 3			COOH
2 4			CONHOH
2 5			COOH
2 6			CONHOH
2 7			COOH
2 8			CONHOH
2 9			COOH
3 0			CONHOH

表 9 (続き)



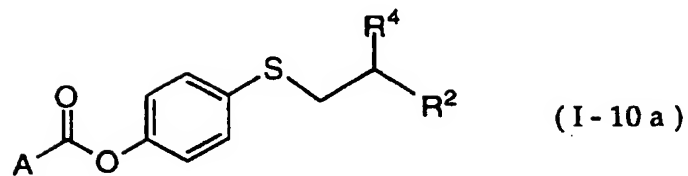
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 10



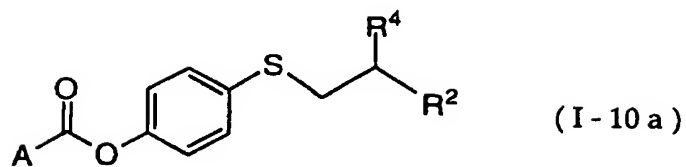
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 1 0 (続き)



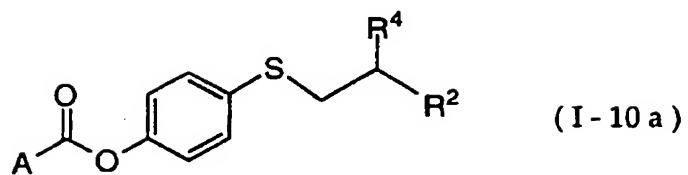
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 10 (続き)



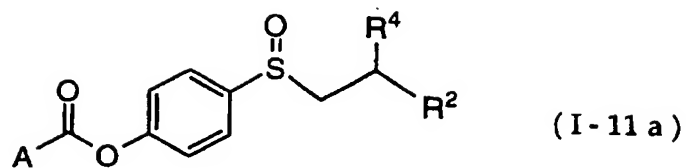
番号	A	R ⁴	R ²
2 1	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	H	COOH
2 2	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	H	CONHOH
2 3	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	H ₃ C-CH(CH ₃)-	COOH
2 4	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	H ₃ C-CH(CH ₃)-	CONHOH
2 5	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ -OH	COOH
2 6	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ -OH	CONHOH
2 7	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ -C ₆ H ₅	COOH
2 8	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ -C ₆ H ₅	CONHOH
2 9	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ -CH=C(NH-C ₆ H ₅)-	COOH
3 0	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ -CH=C(NH-C ₆ H ₅)-	CONHOH

表 10 (続き)



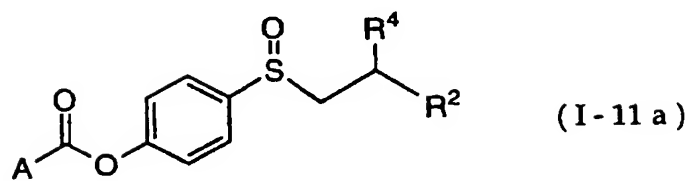
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 1 1



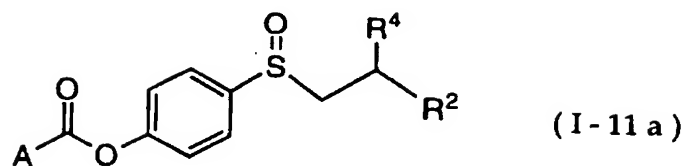
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 1 1 (続き)



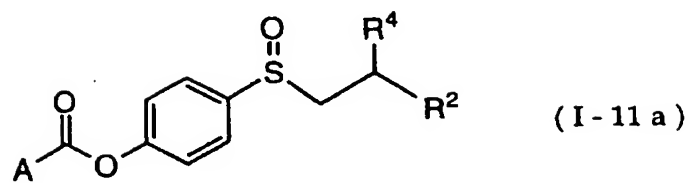
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 1 1 (続き)



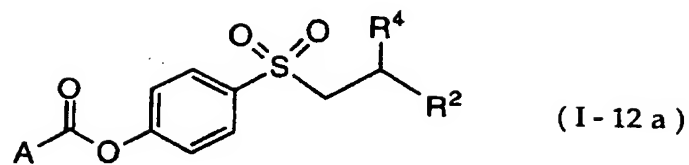
番号	A	R ⁴	R ²
2 1	H ₃ CO-	H	COOH
2 2	H ₃ CO-	H	CONHOH
2 3	H ₃ CO-		COOH
2 4	H ₃ CO-		CONHOH
2 5	H ₃ CO-		COOH
2 6	H ₃ CO-		CONHOH
2 7	H ₃ CO-		COOH
2 8	H ₃ CO-		CONHOH
2 9	H ₃ CO-		COOH
3 0	H ₃ CO-		CONHOH

表 1 1 (続き)



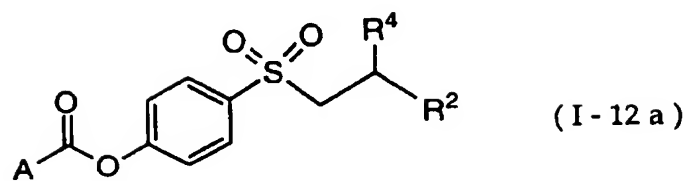
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 1 2



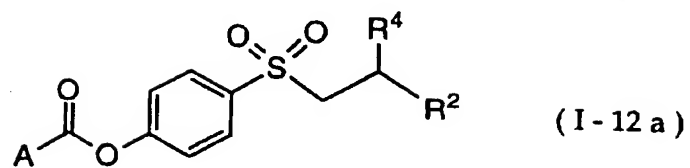
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 1 2 (続き)



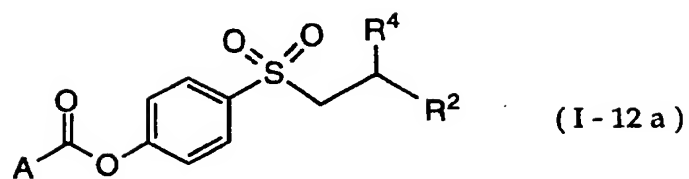
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 1 2 (続き)



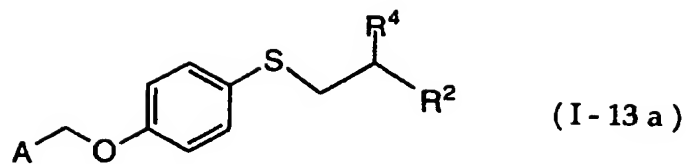
番号	A	R ⁴	R ²
2 1	H ₃ CO-	H	COOH
2 2	H ₃ CO-	H	CONHOH
2 3	H ₃ CO-		COOH
2 4	H ₃ CO-		CONHOH
2 5	H ₃ CO-		COOH
2 6	H ₃ CO-		CONHOH
2 7	H ₃ CO-		COOH
2 8	H ₃ CO-		CONHOH
2 9	H ₃ CO-		COOH
3 0	H ₃ CO-		CONHOH

表 1 2 (続き)



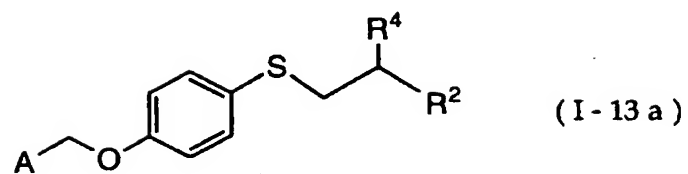
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 1 3



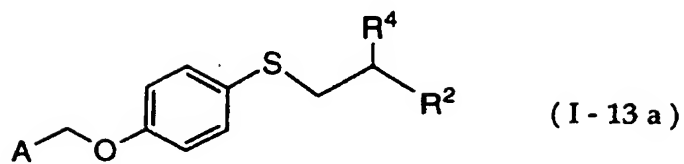
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 1 3 (続き)



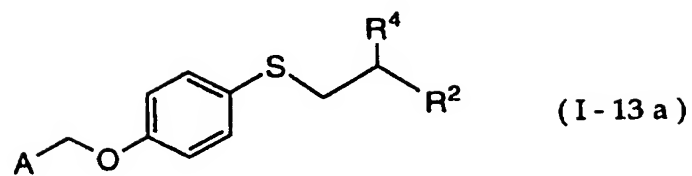
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 1 3 (続き)



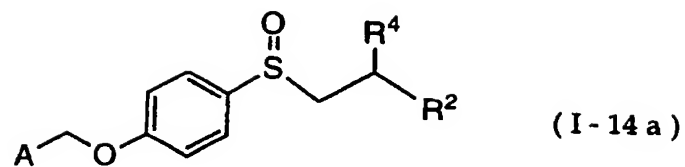
番号	A	R ⁴	R ²
2 1	H ₃ CO-	H	COOH
2 2	H ₃ CO-	H	CONHOH
2 3	H ₃ CO-		COOH
2 4	H ₃ CO-		CONHOH
2 5	H ₃ CO-		COOH
2 6	H ₃ CO-		CONHOH
2 7	H ₃ CO-		COOH
2 8	H ₃ CO-		CONHOH
2 9	H ₃ CO-		COOH
3 0	H ₃ CO-		CONHOH

表 1 3 (続き)



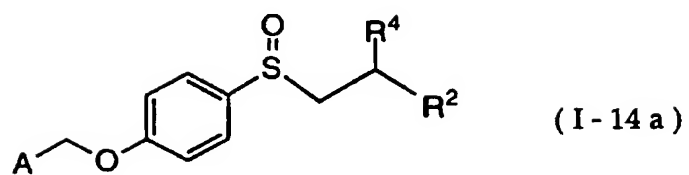
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 1 4



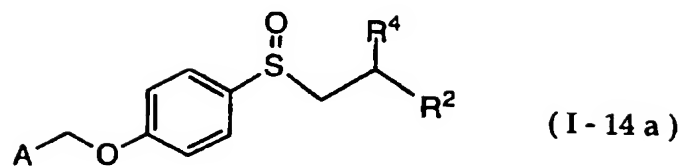
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 1 4 (続き)



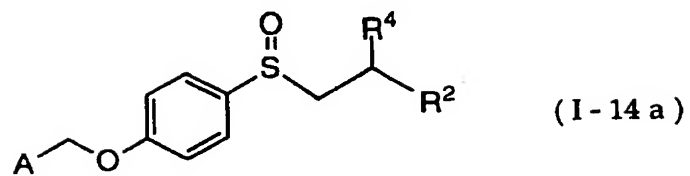
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 1 4 (続き)



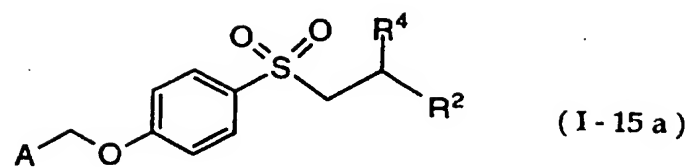
番号	A	R ⁴	R ²
2 1	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	H	COOH
2 2	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	H	CONHOH
2 3	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	H ₃ C-CH(CH ₃)-	COOH
2 4	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	H ₃ C-CH(CH ₃)-	CONHOH
2 5	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ OH	COOH
2 6	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ OH	CONHOH
2 7	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ -C ₆ H ₅	COOH
2 8	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ -C ₆ H ₅	CONHOH
2 9	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ -Indol-3-yl	COOH
3 0	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	-CH ₂ -Indol-3-yl	CONHOH

表 1 4 (続き)



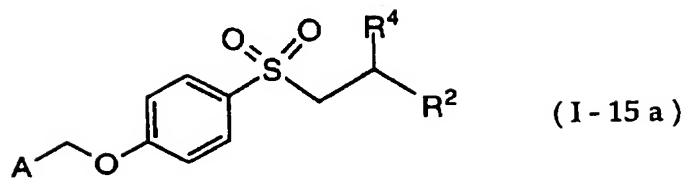
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 1 5



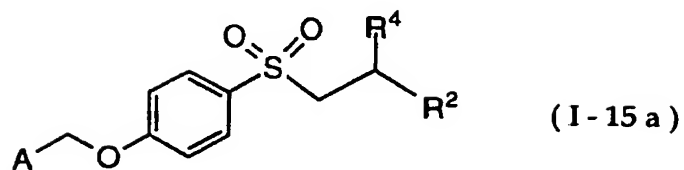
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 1 5 (続き)



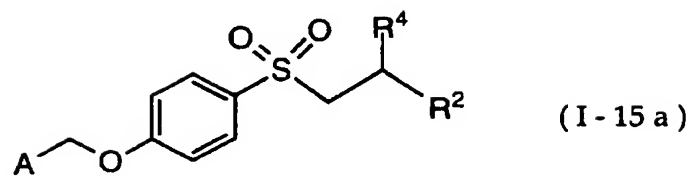
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 1 5 (続き)



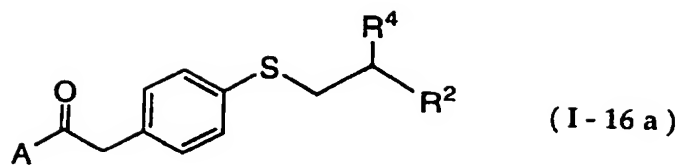
番号	A	R ⁴	R ²
2 1	H ₃ CO-	H	COOH
2 2	H ₃ CO-	H	CONHOH
2 3	H ₃ CO-		COOH
2 4	H ₃ CO-		CONHOH
2 5	H ₃ CO-		COOH
2 6	H ₃ CO-		CONHOH
2 7	H ₃ CO-		COOH
2 8	H ₃ CO-		CONHOH
2 9	H ₃ CO-		COOH
3 0	H ₃ CO-		CONHOH

表 15 (続き)



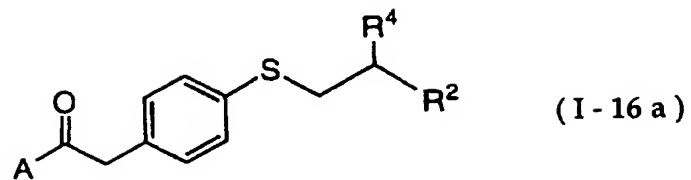
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 1 6



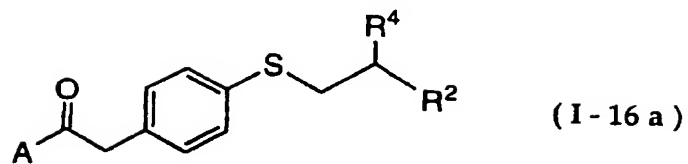
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 1 6 (続き)



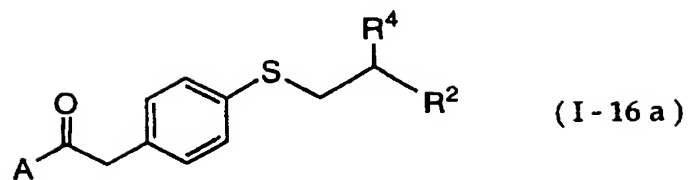
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 1 6 (続き)



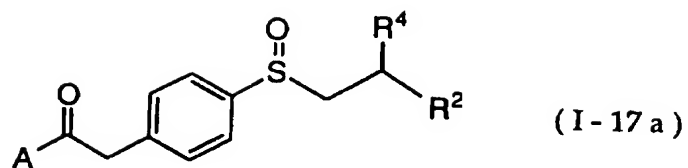
番号	A	R ⁴	R ²
2 1		H	COOH
2 2		H	CONHOH
2 3			COOH
2 4			CONHOH
2 5			COOH
2 6			CONHOH
2 7			COOH
2 8			CONHOH
2 9			COOH
3 0			CONHOH

表 1 6 (続き)



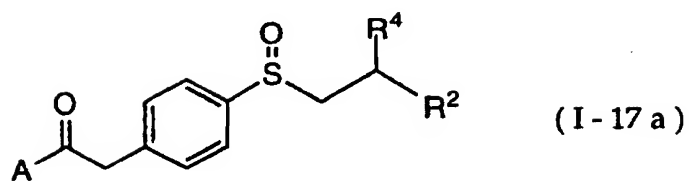
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 1 7



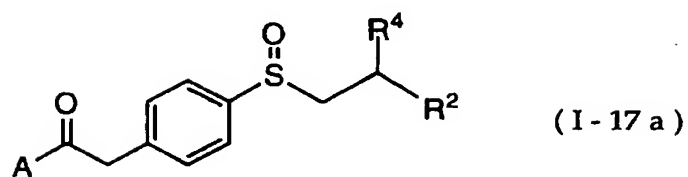
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 1 7 (続き)



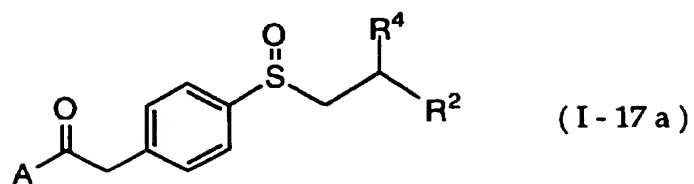
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 1 7 (続き)



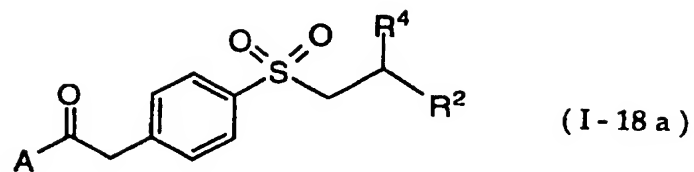
番号	A	R ⁴	R ²
2 1		H	COOH
2 2		H	CONHOH
2 3			COOH
2 4			CONHOH
2 5			COOH
2 6			CONHOH
2 7			COOH
2 8			CONHOH
2 9			COOH
3 0			CONHOH

表 17 (続き)



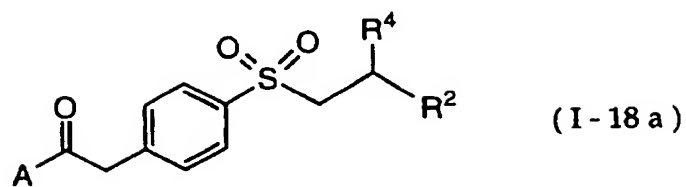
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 18



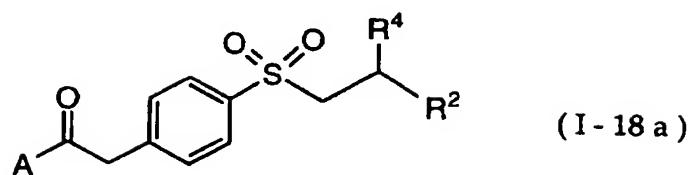
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 18 (続き)



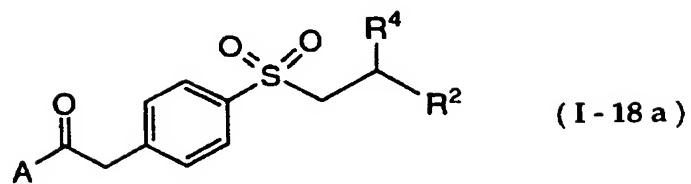
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 18 (続き)



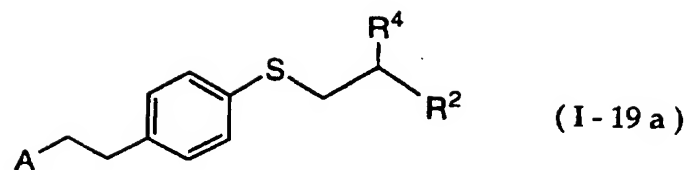
番号	A	R ⁴	R ²
2 1	H ₃ CO-	H	COOH
2 2	H ₃ CO-	H	CONHOH
2 3	H ₃ CO-		COOH
2 4	H ₃ CO-		CONHOH
2 5	H ₃ CO-		COOH
2 6	H ₃ CO-		CONHOH
2 7	H ₃ CO-		COOH
2 8	H ₃ CO-		CONHOH
2 9	H ₃ CO-		COOH
3 0	H ₃ CO-		CONHOH

表 18 (続き)



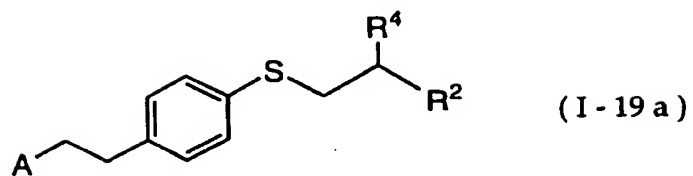
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 19



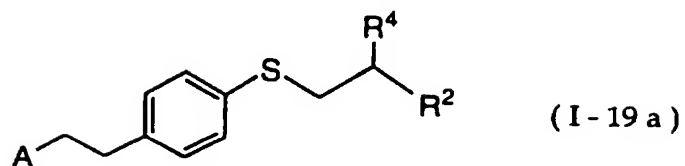
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 19 (続き)



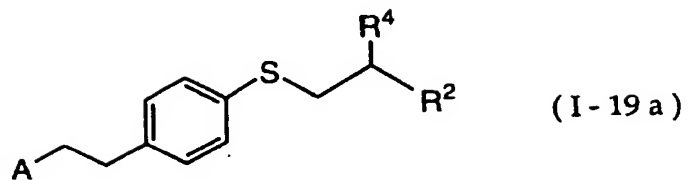
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 19 (続き)



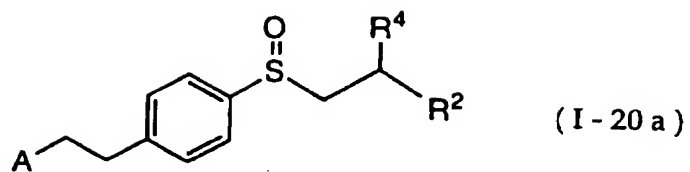
番号	A	R ⁴	R ²
2 1		H	COOH
2 2		H	CONHOH
2 3			COOH
2 4			CONHOH
2 5			COOH
2 6			CONHOH
2 7			COOH
2 8			CONHOH
2 9			COOH
3 0			CONHOH

表 19 (続き)



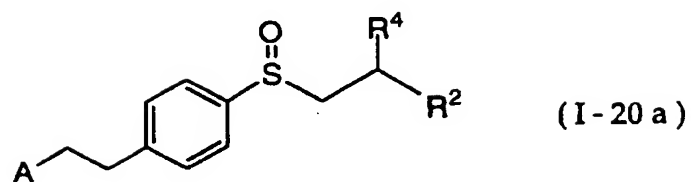
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 2 0



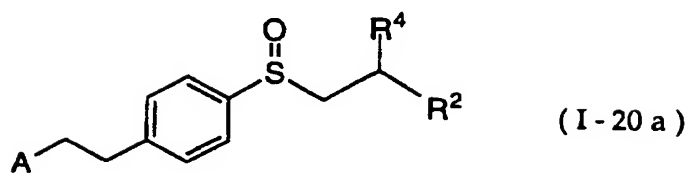
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 20 (続き)



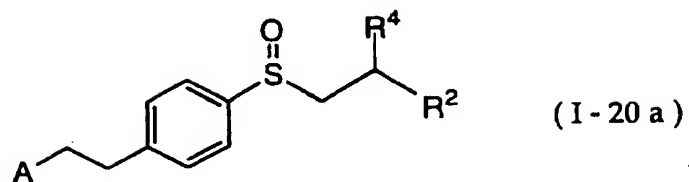
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 2 0 (続き)



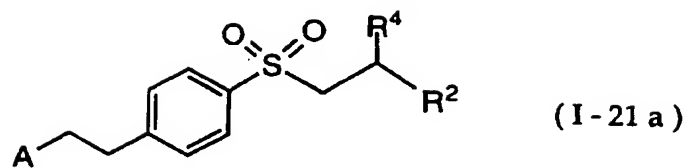
番号	A	R ⁴	R ²
2 1		H	COOH
2 2		H	CONHOH
2 3			COOH
2 4			CONHOH
2 5			COOH
2 6			CONHOH
2 7			COOH
2 8			CONHOH
2 9			COOH
3 0			CONHOH

表 2 0 (続き)



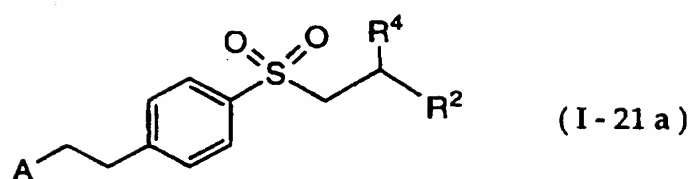
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 2 1



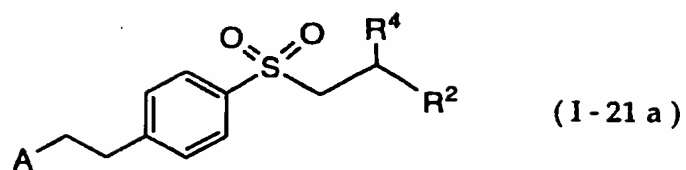
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 2 1 (続き)



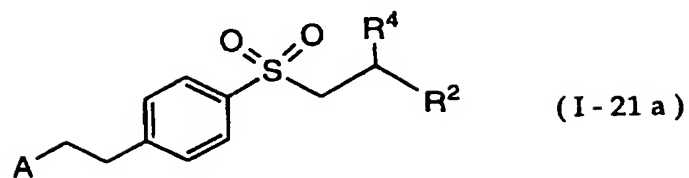
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 2 1 (続き)



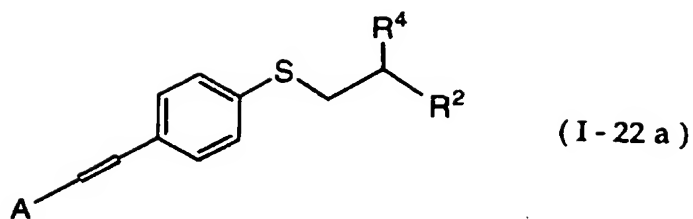
番号	A	R ⁴	R ²
2 1		H	COOH
2 2		H	CONHOH
2 3			COOH
2 4			CONHOH
2 5			COOH
2 6			CONHOH
2 7			COOH
2 8			CONHOH
2 9			COOH
3 0			CONHOH

表 2 1 (続き)



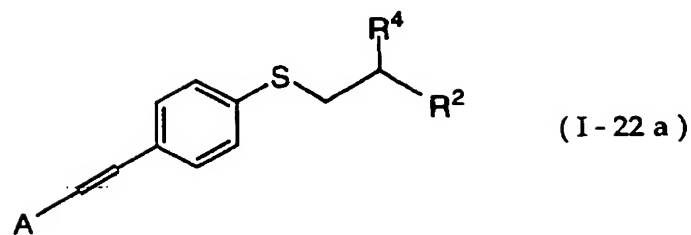
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 2 2



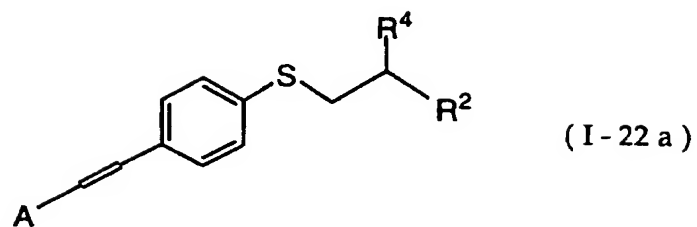
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 2 2 (続き)



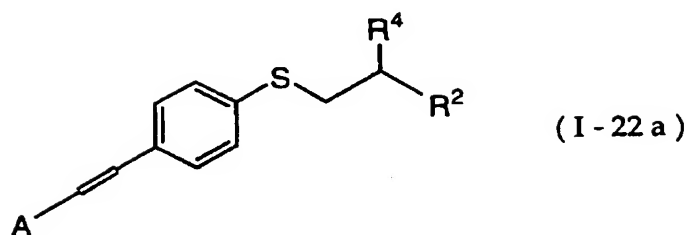
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 2 2 (続き)



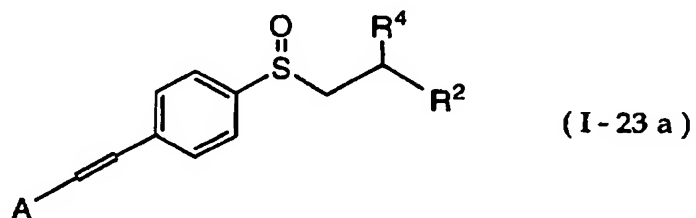
番号	A	R ⁴	R ²
2 1		H	COOH
2 2		H	CONHOH
2 3			COOH
2 4			CONHOH
2 5			COOH
2 6			CONHOH
2 7			COOH
2 8			CONHOH
2 9			COOH
3 0			CONHOH

表 2 2 (続き)



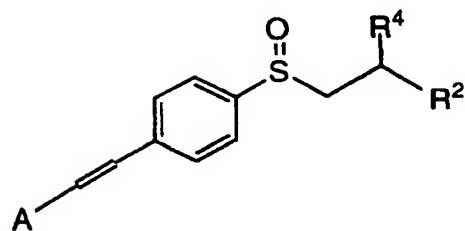
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 2 3



番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

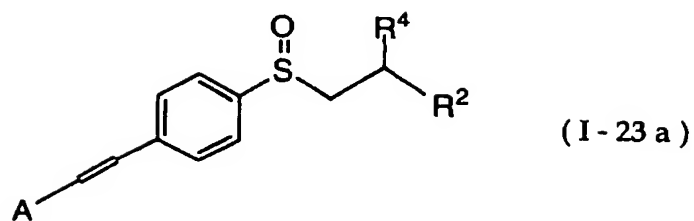
表 2 3 (続き)



(I - 23 a)

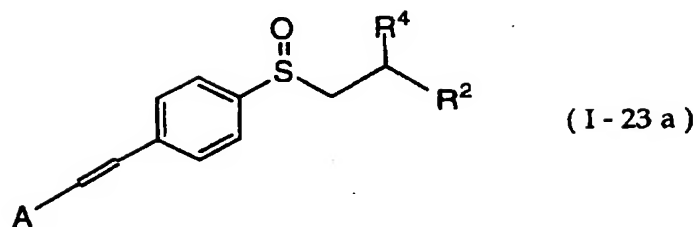
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 2 3 (続き)



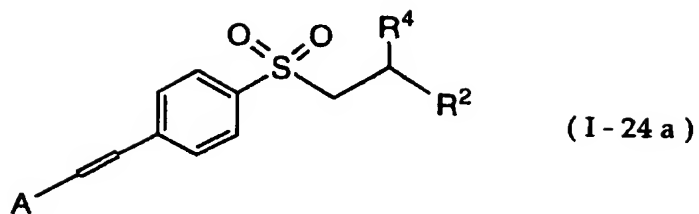
番号	A	R ⁴	R ²
2 1		H	COOH
2 2		H	CONHOH
2 3			COOH
2 4			CONHOH
2 5			COOH
2 6			CONHOH
2 7			COOH
2 8			CONHOH
2 9			COOH
3 0			CONHOH

表 2 3 (続き)



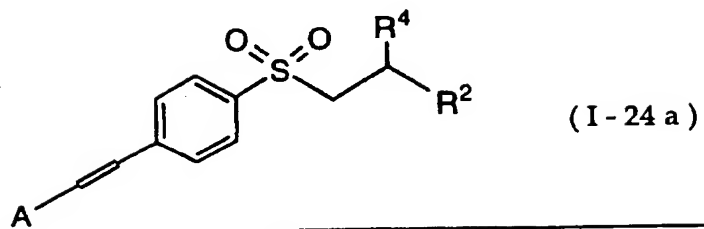
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 2 4



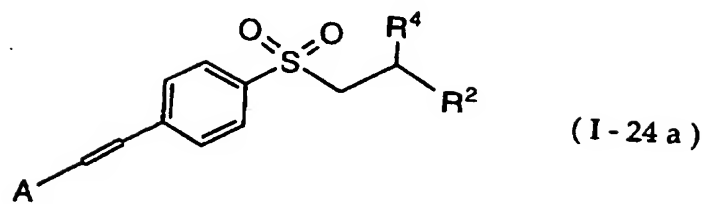
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 2 4 (続き)



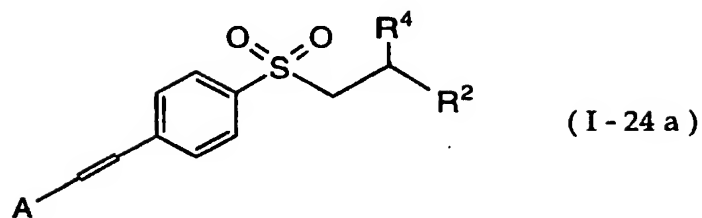
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 2 4 (続き)



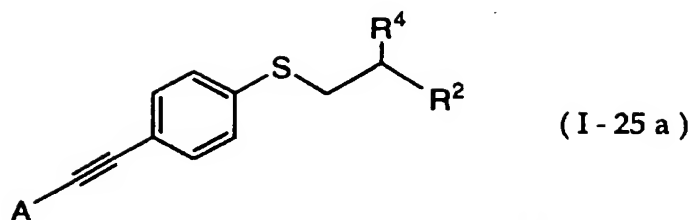
番号	A	R ⁴	R ²
2 1		H	COOH
2 2		H	CONHOH
2 3			COOH
2 4			CONHOH
2 5			COOH
2 6			CONHOH
2 7			COOH
2 8			CONHOH
2 9			COOH
3 0			CONHOH

表 2 4 (続き)



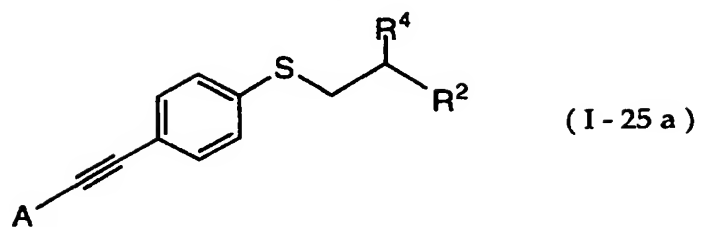
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 2 5



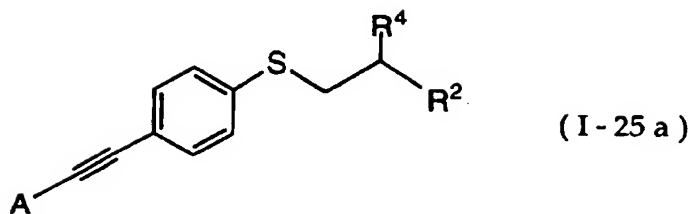
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 2 5 (続き)



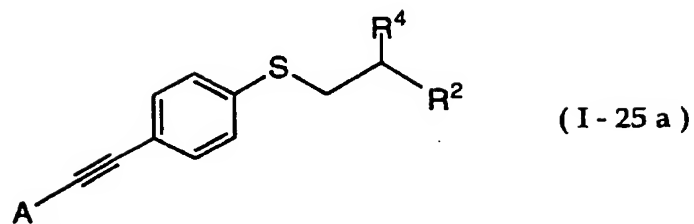
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 2 5 (続き)



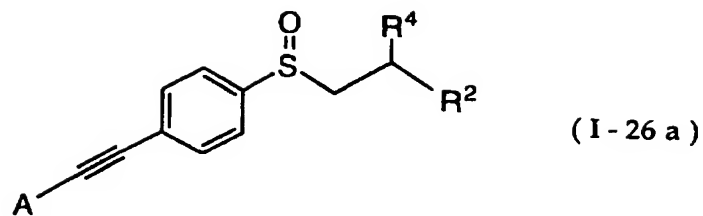
番号	A	R ⁴	R ²
2 1		H	COOH
2 2		H	CONHOH
2 3			COOH
2 4			CONHOH
2 5			COOH
2 6			CONHOH
2 7			COOH
2 8			CONHOH
2 9			COOH
3 0			CONHOH

表 2 5 (続き)



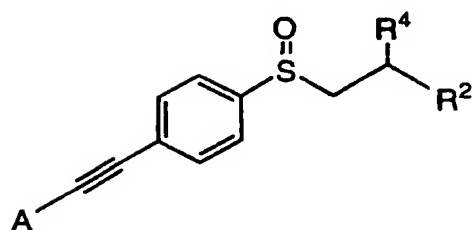
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 2 6



番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

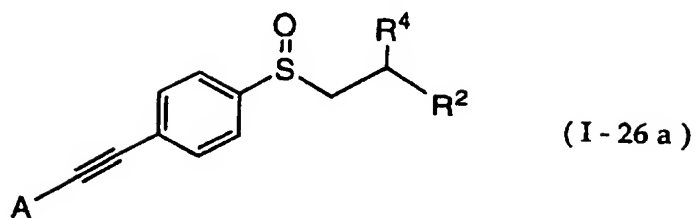
表 2 6 (続き)



(I - 26 a)

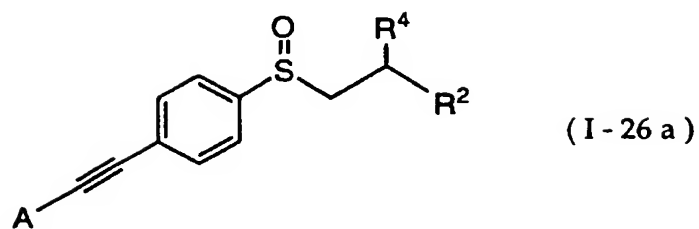
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 2 6 (続き)



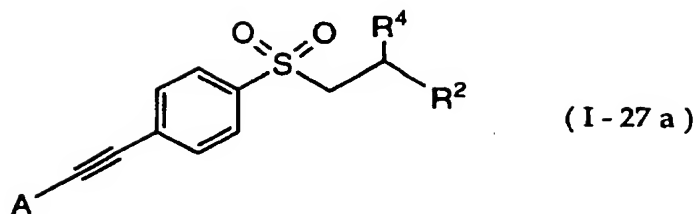
番号	A	R ⁴	R ²
2 1		H	COOH
2 2		H	CONHOH
2 3			COOH
2 4			CONHOH
2 5			COOH
2 6			CONHOH
2 7			COOH
2 8			CONHOH
2 9			COOH
3 0			CONHOH

表 2 6 (続き)



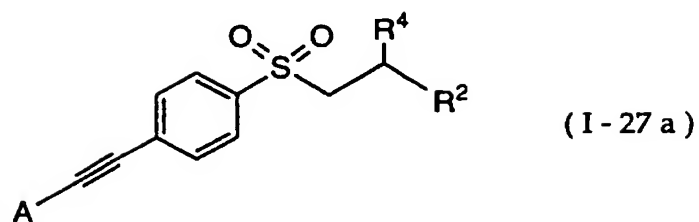
番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 2 7



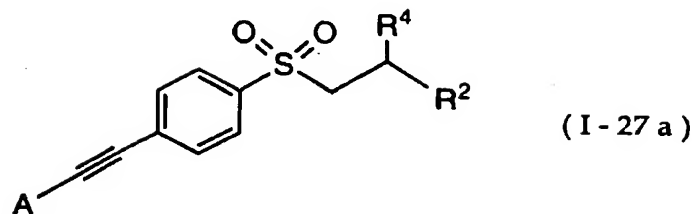
番号	A	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 2 7 (続き)



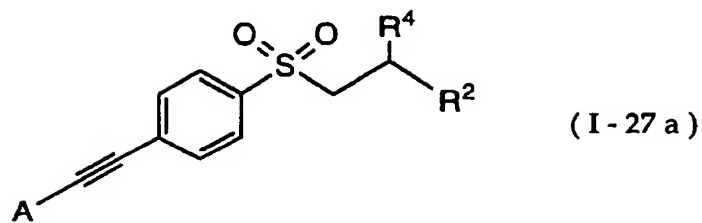
番号	A	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 2 7 (続き)



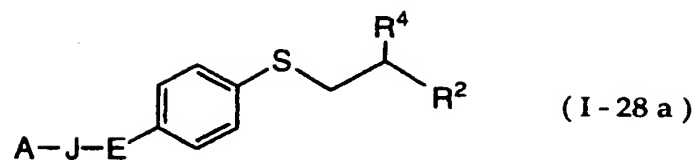
番号	A	R ⁴	R ²
2 1		H	COOH
2 2		H	CONHOH
2 3			COOH
2 4			CONHOH
2 5			COOH
2 6			CONHOH
2 7			COOH
2 8			CONHOH
2 9			COOH
3 0			CONHOH

表 2 7 (続き)



番号	A	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 2 8



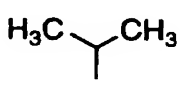
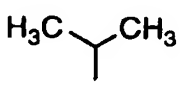
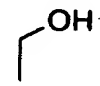
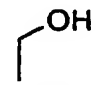
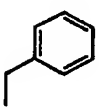
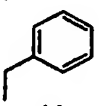
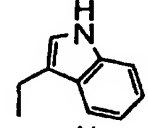
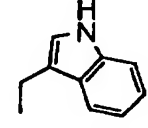
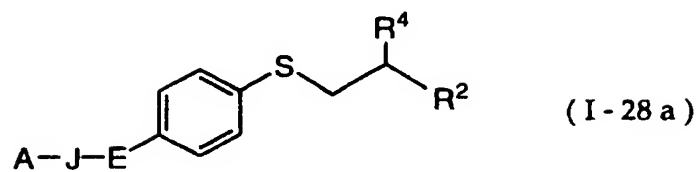
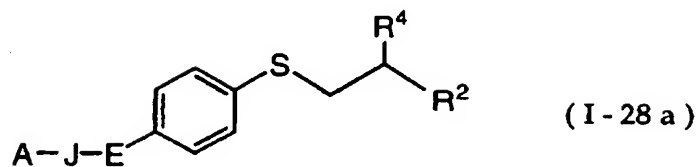
番号	A-J-E	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 2 8 (続き)



番号	A-J-E	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 2 8 (続き)






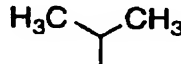

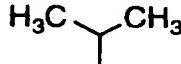









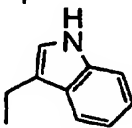
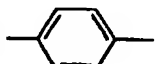
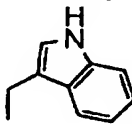
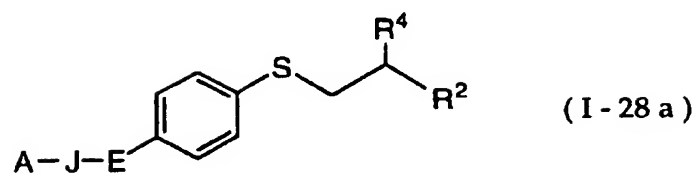
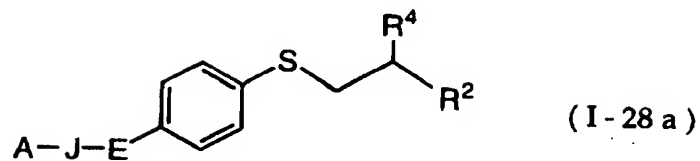
番号	A-J-E	R ⁴	R ²
2 1	H ₃ CO- 	H	COOH
2 2	H ₃ CO- 	H	CONHOH
2 3	H ₃ CO- 		COOH
2 4	H ₃ CO- 		CONHOH
2 5	H ₃ CO- 		COOH
2 6	H ₃ CO- 		CONHOH
2 7	H ₃ CO- 		COOH
2 8	H ₃ CO- 		CONHOH
2 9	H ₃ CO- 		COOH
3 0	H ₃ CO- 		CONHOH

表 2 8 (続き)



番号	A-J-E	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 2 8 (続き)



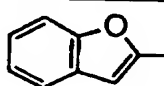
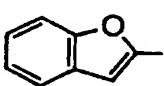
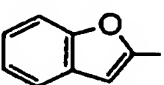
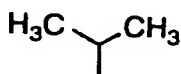
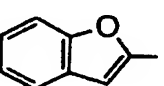
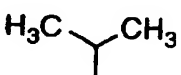
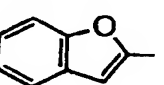

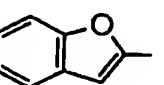

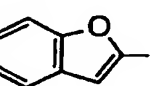
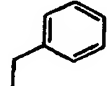
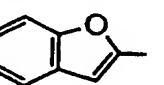
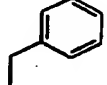
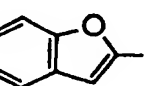
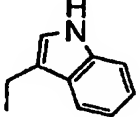
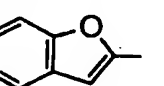
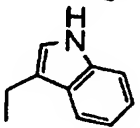
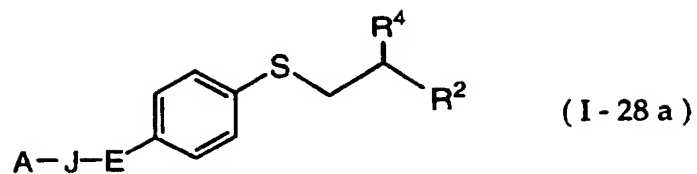
番号	A-J-E	R ⁴	R ²
4 1		H	COOH
4 2		H	CONHOH
4 3			COOH
4 4			CONHOH
4 5			COOH
4 6			CONHOH
4 7			COOH
4 8			CONHOH
4 9			COOH
5 0			CONHOH

表 2 8 (続き)



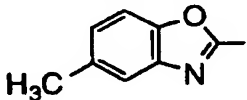
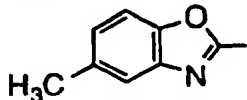
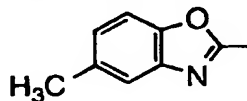
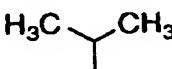
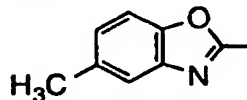
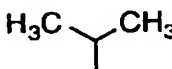
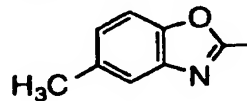

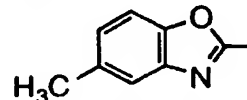

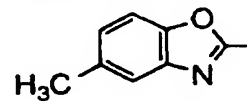

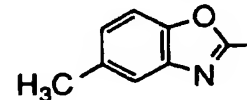

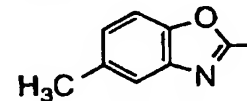
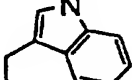
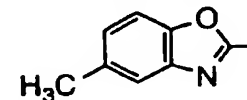
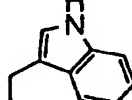
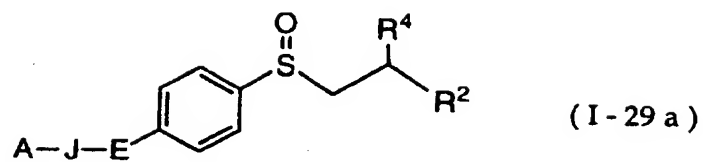
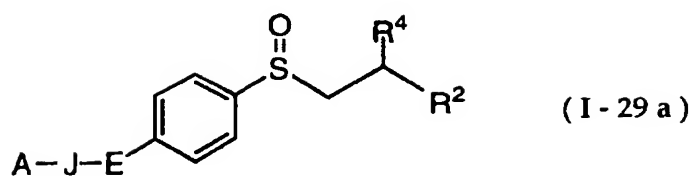
番号	A-J-E	R ⁴	R ²
5 1		H	COOH
5 2		H	CONHOH
5 3			COOH
5 4			CONHOH
5 5			COOH
5 6			CONHOH
5 7			COOH
5 8			CONHOH
5 9			COOH
6 0			CONHOH

表 2 9



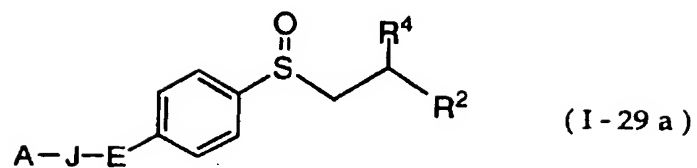
番号	A-J-E	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 2 9 (続き)



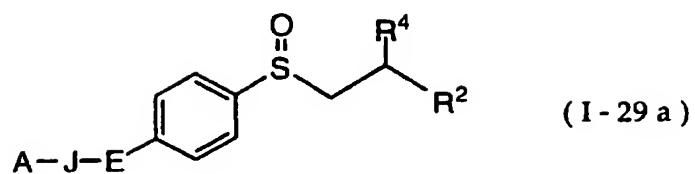
番号	A-J-E	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 2 9 (続き)



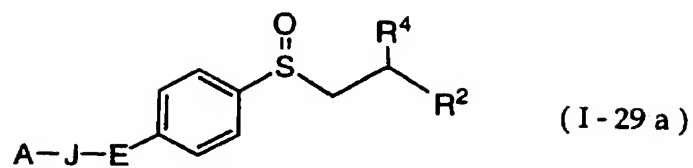
番号	A-J-E	R ⁴	R ²
2 1	H ₃ CO-	H	COOH
2 2	H ₃ CO-	H	CONHOH
2 3	H ₃ CO-		COOH
2 4	H ₃ CO-		CONHOH
2 5	H ₃ CO-		COOH
2 6	H ₃ CO-		CONHOH
2 7	H ₃ CO-		COOH
2 8	H ₃ CO-		CONHOH
2 9	H ₃ CO-		COOH
3 0	H ₃ CO-		CONHOH

表 29 (続き)



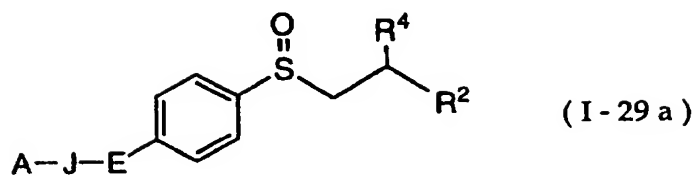
番号	A-J-E	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 2 9 (続き)



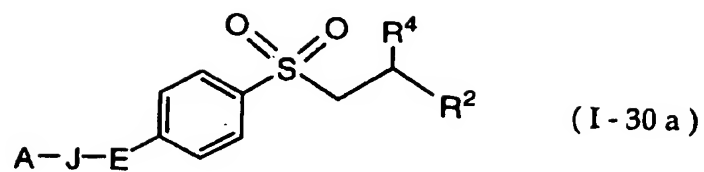
番号	A-J-E	R ⁴	R ²
4 1		H	COOH
4 2		H	CONHOH
4 3			COOH
4 4			CONHOH
4 5			COOH
4 6			CONHOH
4 7			COOH
4 8			CONHOH
4 9			COOH
5 0			CONHOH

表 2 9 (続き)



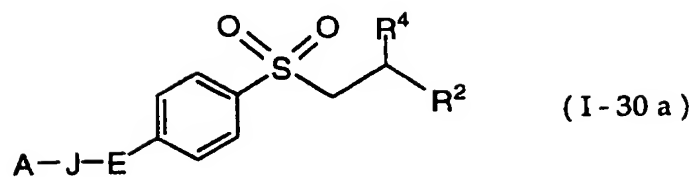
番号	A-J-E	R ⁴	R ²
5 1		H	COOH
5 2		H	CONHOH
5 3			COOH
5 4			CONHOH
5 5			COOH
5 6			CONHOH
5 7			COOH
5 8			CONHOH
5 9			COOH
6 0			CONHOH

表 3 0



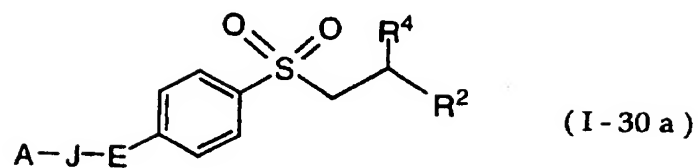
番号	A-J-E	R ⁴	R ²
1	C ₅ H ₁₁ -	H	COOH
2	C ₅ H ₁₁ -	H	CONHOH
3	C ₅ H ₁₁ -		COOH
4	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
5	C ₅ H ₁₁ -		COOH
6	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
7	C ₅ H ₁₁ -		COOH
8	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH
9	C ₅ H ₁₁ -		COOH
10	C ₅ H ₁₁ -		CONHOH

表 3 0 (続き)



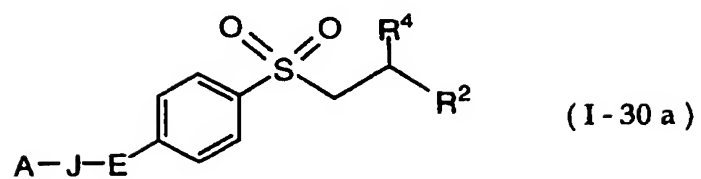
番号	A-J-E	R ⁴	R ²
1 1		H	COOH
1 2		H	CONHOH
1 3			COOH
1 4			CONHOH
1 5			COOH
1 6			CONHOH
1 7			COOH
1 8			CONHOH
1 9			COOH
2 0			CONHOH

表 3 0 (続き)



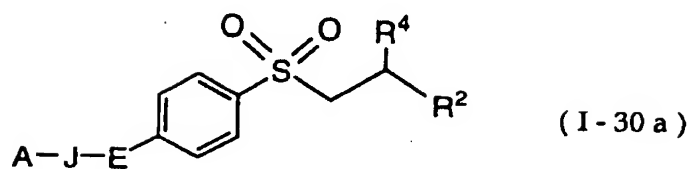
番号	A-J-E	R ⁴	R ²
2 1	H ₃ CO-	H	COOH
2 2	H ₃ CO-	H	CONHOH
2 3	H ₃ CO-		COOH
2 4	H ₃ CO-		CONHOH
2 5	H ₃ CO-		COOH
2 6	H ₃ CO-		CONHOH
2 7	H ₃ CO-		COOH
2 8	H ₃ CO-		CONHOH
2 9	H ₃ CO-		COOH
3 0	H ₃ CO-		CONHOH

表 3 0 (続き)



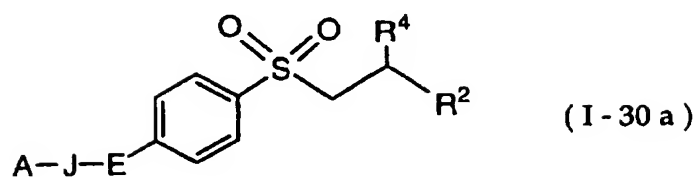
番号	A-J-E	R ⁴	R ²
3 1		H	COOH
3 2		H	CONHOH
3 3			COOH
3 4			CONHOH
3 5			COOH
3 6			CONHOH
3 7			COOH
3 8			CONHOH
3 9			COOH
4 0			CONHOH

表 3 0 (続 き)



番号	A-J-E	R ⁴	R ²
4 1		H	COOH
4 2		H	CONHOH
4 3			COOH
4 4			CONHOH
4 5			COOH
4 6			CONHOH
4 7			COOH
4 8			CONHOH
4 9			COOH
5 0			CONHOH

表 3 0 (続き)



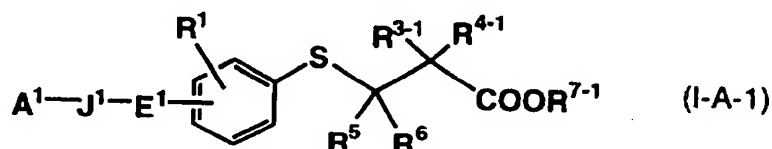
番号	A-J-E	R ⁴	R ²
5 1		H	COOH
5 2		H	CONHOH
5 3			COOH
5 4			CONHOH
5 5			COOH
5 6			CONHOH
5 7			COOH
5 8			CONHOH
5 9			COOH
6 0			CONHOH

[本発明化合物の製造方法]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下の方法、後記する実施例に記載する方法または公知の方法に基づいて製造できる。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、

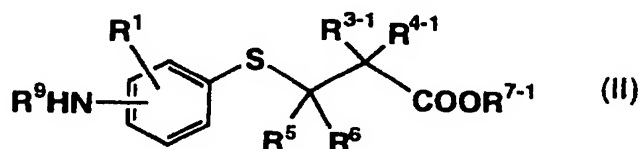
- 5 (A-1) : n が 0 を表わし、 R^2 基が $-COOR^{7-1}$ 基 (基中、 R^{7-1} は C1~8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基、 $-OCOR^{23}$ 、 $-CONR^{24}R^{25}$ 基が置換した C1~4 アルキル基を表わす。) を表わし、A 中の A_r の置換基、 R^3 基および R^4 基は $-COOH$ 基、水酸基、アミノ基またはそれらを含む基を表わさず、A、J、E 基が一緒になって $-COOH$ 基
- 10 を表わさない化合物、すなわち一般式 (I-A-1)



- (式中、 R^{3-1} および R^{4-1} はそれぞれ R^3 および R^4 と同じ意味を表わすが、 $-COOH$ 基、水酸基、アミノ基またはそれらを含む基を表わさず、 A^1 、 J^1 、 E^1 基はそれぞれ A、J、E 基と同じ意味を表わすが、A 基中、 A_r の置換基として $-COOH$ 基、水酸基、アミノ基を表わさず、A、J、E 基が一緒になって $-COOH$ 基を表わさず、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)
- 15 は、以下の方法により製造することができる。

20

- (1) E^1 が $-CONR^9-$ である化合物は、一般式 (II)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物と一般式
(III)



5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物とをアミ
ド化反応に付すことにより製造することができる。

アミド化反応は公知であり、例えば

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- 10 (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法

等が挙げられる。

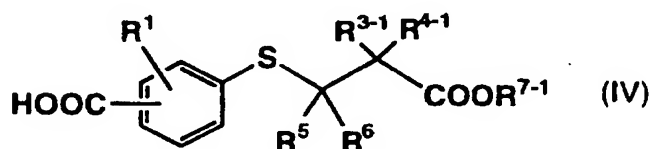
- これらの方法を具体的に説明すると、(1) 酸ハライドを用いる方法は、例
えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテ
ル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、酸ハライド（オキザリルクロ
15 ライド、チオニルクロライド等）と -20°C ～還流温度で反応させ、得られた
酸ハライドを三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、
ジメチルアミノピリジン等）の存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、塩
化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反
20 応させることにより行なわれる。

- (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロ
ホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または
無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジ
メチルアミノピリジン等）の存在下、酸ハライド（ビバロイルクロライド、ト
25 シルクロライド、メシルクロライド、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチ
ル等）と、 $-20 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（ク
ロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、
相当するアミンと $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

(3) 縮合剤 (1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド (EDC)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素等) を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル等) 中または無溶媒で、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) を用いるかまたは用いないで、縮合剤を用いて、0~40℃で反応させることにより行なわれる。

これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

(2) E¹が-NR⁹CO-である化合物は、一般式 (IV)



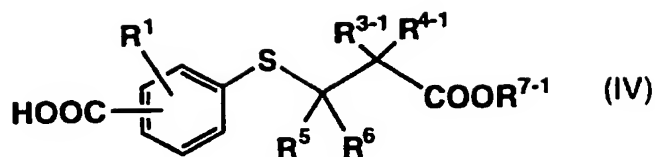
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物と一般式 (V)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物とをアミド化反応に付すことにより製造することができる。

アミド化反応は、前記した方法により行なわれる。

(3) E¹が-O-CO-である化合物は、一般式 (IV)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物と一般式 (VI)

5



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物とをエステル化反応に付すことにより製造することができる。

10 エステル化反応は公知であり、例えば

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法

等が挙げられる。

15 これらの方法を具体的に説明すると、(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、酸ハライド (オキザリルクロライド、チオニルクロライド等) と -20°C ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、

20 ジメチルアミノピリジン等) の存在下、アルコールと有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または

25 無溶媒で、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、酸ハライド (ピバロイルクロライド、ト

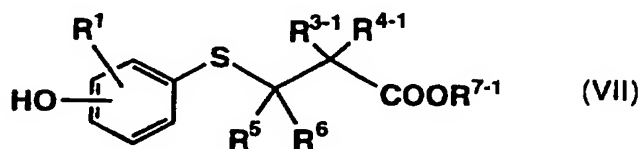
シルクロライド、メシルクロライド等)、または酸誘導体(クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、アルコールと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

- 5 (3) 縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素等)を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアルコールを、有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル等)中または無溶媒で、三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)を用
10 いるかまたは用いないで、縮合剤を用いて、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

15

- (4) E¹が-COO-である化合物は、一般式(VII)



- 20 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物と一般式(III)

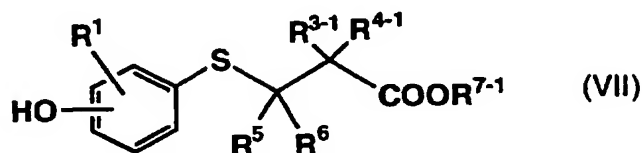


- 25 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物とをエステル化反応に付すことにより製造することができる。

エステル化反応は、前記の方法で行なわれる。

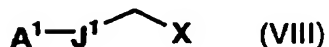
(5) E^1 が $-CH_2-O-$ である化合物は、一般式 (VII)

5



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物と一般式 (VIII)

10



(式中、Xはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物とをエーテル化反応に付すことにより製造することができる。

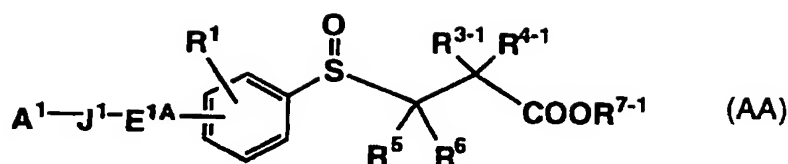
15

エーテル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、アセトン等) 中、塩基 (炭酸カリウム等) 存在下、 $0 \sim 40^\circ\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

20

(6) E^1 が、 $-CO-CH_2-$ 基、 $-(CH_2)_2-$ 基、 $-CH=CH-$ 基または $-C \equiv C-$ 基である化合物または A^1 、 J^1 、 E^1 基が一緒になって複素環基 (この複素環基は、1~4個のC1~4アルキル基、C1~4アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、カルボキシ基、C1~8アルコキシカルボニル基、ニトロ基、 $NR^{24}R^{25}$ 基 (基中、 R^{24} および R^{25} は、前記と同じ意味を表わす。) または $CONR^{24}R^{25}$ 基 (基中、 R^{24} および R^{25} は、前記と同じ意味を表わす。) で置換されてもよい。) を表わす化合物は、一般式 (AA)

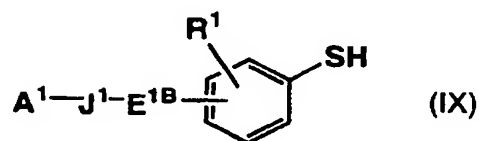
25



(式中、 E^{1A} 基は、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 基、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基を表わすか、もしくは A^1 、 J^1 、 E^{1A} 基は一緒になって、
 5 複素環基（この複素環基は、1～4個のC1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、カルボキシ基、C1～8アルコキシカルボニル基、ニトロ基、 $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 基（基中、 R^{24} および R^{25} は、前記と同じ意味を表わす。）または $\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$ 基（基中、 R^{24} および R^{25} は、前記と同じ意味を表わす。）で置換されてもよい。）を表わし、
 10 その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物を還元反応に付することによって製造することができる。

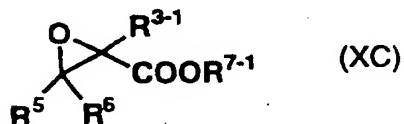
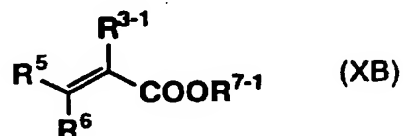
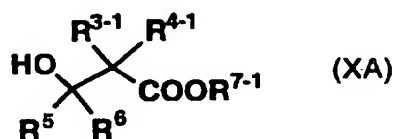
還元反応は公知であり、例えば有機溶媒（トリフルオロ酢酸等）中、水素供与体（トリエチルシラン、トリクロロシラン等）を用いて、0～40℃で行な
 15 われるか、あるいは後記する加水素水分解を行なう。

(7) A^1 、 J^1 、 E^1 基が一緒になってメチル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、フェニル基、水酸基、
 20 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 基を表わす化合物は、一般式 (IX)



(式中、 A^1 、 J^1 、 E^{1B} 基は一緒になって、メチル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、フェニル基、水酸基、

NR¹⁶R¹⁷基（基中、R¹⁶およびR¹⁷は前記と同じ意味を表わす。）を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物と一般式（XA）、（XB）、（XC）または（XD）



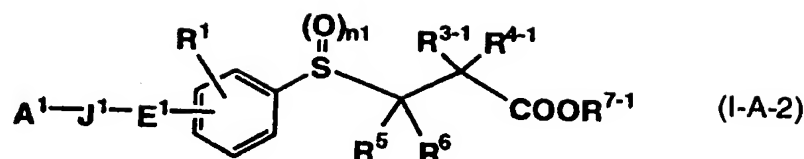
または、



（各式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。）で示される化合物とを反応させることにより製造することができる。

- この反応は公知であり、例えば有機溶媒（ジイソプロピルエチルアミン、テトラヒドロフラン、エタノール、クロロホルム、アセトニトリル等）中、塩基触媒（トリエチルアミン、テトラブチルアンモニウムフルオライド、モルホリン、n-ブチルリチウム等）存在下、0～40℃で行なわれる。

- （A-2）：nが1または2を表わし、R²基が-COOR⁷⁻¹基（基中、R⁷⁻¹は前記と同じ意味を表わす。）を表わし、A中のArの置換基、R³およびR⁴基は-COOH基、水酸基、アミノ基またはそれらを含む基を表わさず、A、J、E基が一緒になって-COOH基を表わさない化合物、すなわち一般式（I-A-2）

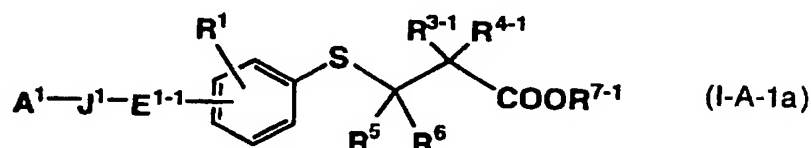


(式中、 $n1$ は1または2を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

5 で示される化合物は、以下の方法により製造することができる。

(1) $n1$ が1または2であり、 E^1 が $\text{---CONR}^9\text{---}$ 、 $\text{---NR}^9\text{CO---}$ 、 ---OCO--- 、 ---COO--- 、 $\text{---CH}_2\text{---O---}$ 基であり、 A^1 、 J^1 、 E^1 が一緒になって ---COOH 基を表わさない化合物は、一般式 (I-A-1a)

10



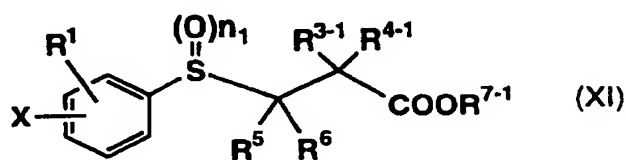
(式中、 E^{1-1} は $\text{---CONR}^9\text{---}$ 、 $\text{---NR}^9\text{CO---}$ 、 ---OCO--- 、 ---COO--- 、 $\text{---CH}_2\text{---O---}$ 基を表わすか、または A^1 、 J^1 、 E^{1-1} 基は一緒になってメチル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、フェニル基、水酸基、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 基 (基中、 R^{16} および R^{17} は前記と同じ意味を表わす。)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を酸化することによって製造することができる。

15

酸化反応は公知であり、例えば有機溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム等) 中、過酸 (m-クロロ過安息香酸等) の存在下、 $0\sim 40^\circ\text{C}$ で行なわれるか、あるいは溶媒 (四塩化炭素、アセトニトリル、水、エタノールまたはそれらの混合溶媒等) 中、触媒 (三塩化ルテニウム水和物等) 存在下または不存在下、酸化剤 (過ヨウ素酸・2水和物等) を用いて、 $0^\circ\text{C}\sim$ 還流温度で行なわれる。

20

(2) n_1 が 1 または 2 であり、 E^1 が $-C \equiv C-$ または A、J および E が一緒になって複素環（この複素環は、1～4 個の C 1～4 アルキル基、C 1～4 アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、カルボキシ基、C 1～8 アルコキシカルボニル基、ニトロ基、 $NR^{24}R^{25}$ 基（基中、 R^{24} および R^{25} は、前記と同じ意味を表す。）または $CONR^{24}R^{25}$ 基（基中、 R^{24} および R^{25} は、前記と同じ意味を表す。）で置換されてもよい。）である化合物は、一般式 (XI)



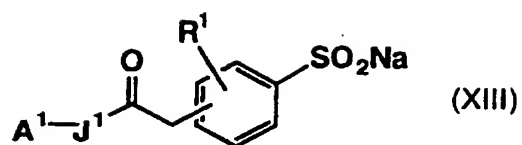
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物と一般式 (XII)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物または該当する複素環化合物とを反応させることにより製造することができる。

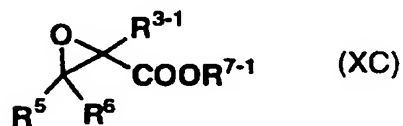
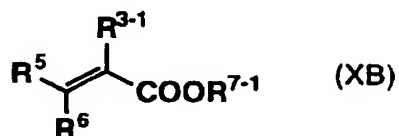
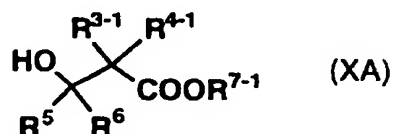
この反応は公知であり、例えば有機溶媒（アセトニトリル、テトラヒドロフラン等）中、塩基（トリエチルアミン等）およびヨウ化第一銅の存在下、触媒（テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等）を用いて、0℃～還流温度で反応させることにより製造することができる。

(3) n_1 が 2 であり、 E^1 が $-CO-CH_2-$ 基である化合物は、一般式 (XIII)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物と、一般式 (XA)、(XB)、(XC) または (XD)

5



または、



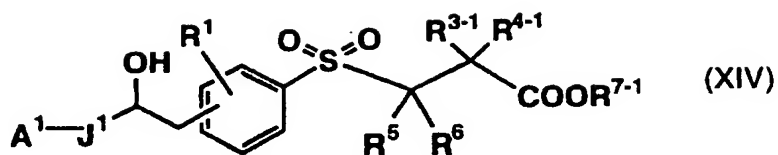
(各式中、すべての記号は、前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物とを反応させるか、あるいは上記 (2) で製造した化合物をトリフルオロ酢酸で処理することによって製造できる場合もある。

10

この反応は公知であり、例えば有機溶媒 (エタノール、水とベンゼンとの混合溶媒等) 中、酢酸またはポリエチレングリコール存在下、加熱還流することによって製造することができる。

15

(4) n_1 が 2 であり、 E^1 が $-CH=CH-$ 基である化合物は、一般式 (XIV)

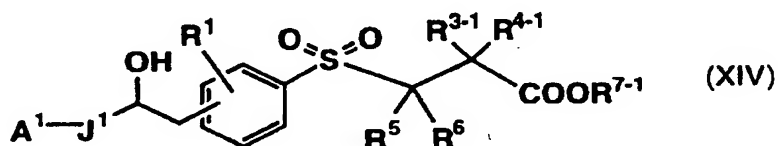


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を脱水反応に付すことによって製造することができる。

- 5 脱水反応は公知であり、例えば有機溶媒（トルエン、ベンゼン等）中、触媒量の *p*-トルエンスルホン酸存在下、加熱還流することによって製造することができる。

(5) n_1 が 2 であり、 E^1 が $-(CH_2)_2-$ 基である化合物は、一般式 (XIV)

10



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を還元反応に付すことによって製造することができる。

- 15 還元反応は前記した方法または後記する加水素水分解を用いて行なう。

(6) n_1 が 1 であり、 E^1 が $-CO-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ である化合物は、上記 (3) ~ (5) で合成した化合物 (n_1 が 2 であり、 E^1 が $-CO-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ である化合物) を還元することで製造することができる。

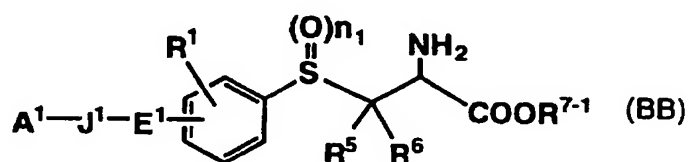
20

還元反応は前記した方法または後記する加水素水分解を用いて行なう。

また n_1 が 1 であり、 E^1 が $-CO-CH_2-$ である化合物は、上記 (2) で合成した化合物 (n_1 が 1 であり、 E^1 が $-C\equiv C-$ である化合物) をトリフルオロ酢酸で処理することで製造することができる場合もある。

(7) また、上記 (1) ~ (6) の化合物のうち、 R^{3-1} が水素原子を表わし、

R^{4-1} 基が $-\text{NH}-\text{CO}-\overset{\text{R}^a}{\text{CH}}-\text{NH}-\text{R}^{b-1}$ (基中、 R^{b-1} 基は $-\text{COOR}^{22}$ または $-\text{COR}^{22}$ (基中、 R^{22} 前記と同じ意味を表わす。)) を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表す。) である化合物は、一般式 (BB)



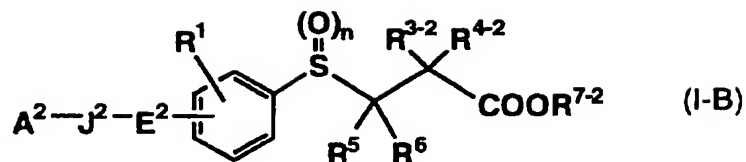
(基中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物と相当するカルボン酸 (CC)



(基中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) とのアミド化反応に付し、また場合により、引き続き酸性条件下でアミノ基の保護基 (R^{b-1} 基) を除去した後、再度相当する一般式 (CC) で表わされるカルボン酸とのアミド化反応に付すことでも製造できる。

アミド化反応は、先述した方法に基づいて行なえる。酸性条件下でアミノ基の保護基を除去するのは、後記する方法に基づいて行なえる。

(B) R^2 基中の $-\text{COOR}^7$ 基、 R^3 基、 R^4 基、A 中の A_r の置換基、A、J、E 基が一緒になって表わす基のいずれかの基が $-\text{COOH}$ 基またはそれを含有する基を表わすか、あるいは R^3 基、 R^4 基、A 中の A_r の置換基のいずれかの基が水酸基、アミノ基またはそれらを含有する基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-B)



- (式中、 A^2 、 J^2 、 E^2 、 R^{3-2} 、 R^{4-2} 、 R^{7-2} 基はそれぞれA、J、E、 R^3 、 R^4 、 R^7 基と同じ意味を表わすが、 $-\text{COOR}^7$ 基、 R^3 基、 R^4 基、A中のArの置換基、A、J、E基が一緒になって表わす基のいずれかの基が $-\text{COOH}$ 基またはそれを含有する基を表わすか、あるいは R^3 基、 R^4 基、A中のArの置換基のいずれかの基が水酸基、アミノ基またはそれらを含有する基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、
- 10 一般式(I-A-1)および一般式(I-A-2)で示される化合物をアルカリまたは酸条件下での脱保護、または加水素分解することによって製造することができる。

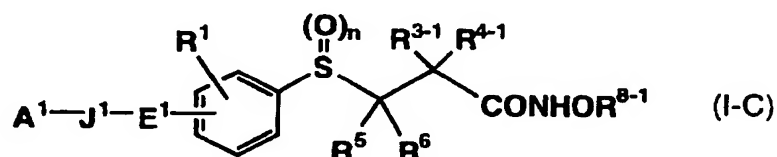
- アルカリ条件下での脱保護は公知であり、例えば有機溶媒(メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化カルシウム等)または炭酸塩(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて0~40℃で行なわれる。
- 15

- 酸条件下での脱保護は公知であり、例えば溶媒(塩化メチレン、ジオキサン、酢酸エチル、酢酸、水またはそれらの混合溶媒等)中、有機酸(トリフルオロ酢酸等)、または無機酸(塩化水素、臭化水素等)を用いて、0~120℃で行なわれる。
- 20

- 加水素水分解は公知であり、例えば溶媒(エーテル系(テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2
- 25

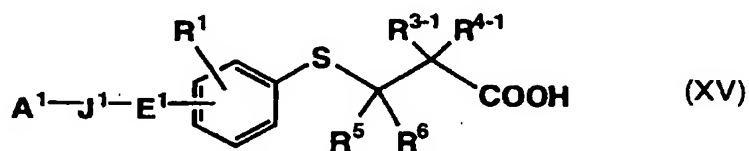
以上の混合溶媒等) 中、触媒 (パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、二酸化白金、ラネーニッケル等) の存在下、無機酸 (塩酸、硫酸、次亜塩素酸、ホウ酸、テトラフルオロホウ酸等) または有機酸 (酢酸、p-トルエンスルホン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等) の存在下または不存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0 ~ 200℃の温度で行なわれる。

(C) R^2 基が $-\text{CONHOR}^{8-1}$ 基 (基中、 R^{8-1} は C1 ~ 8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基が置換した C1 ~ 4 アルキル基を表わす。) を表わし、A 中の Ar の置換基、 R^3 基および R^4 基は $-\text{COOH}$ 基、水酸基、アミノ基またはそれらを含む基を表わさず、A、J、E 基が一緒になって $-\text{COOH}$ 基を表わさない化合物、すなわち一般式 (I-C)

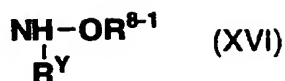


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の方法により製造することができる。

(1) n が 0 である化合物は、一般式 (XV)



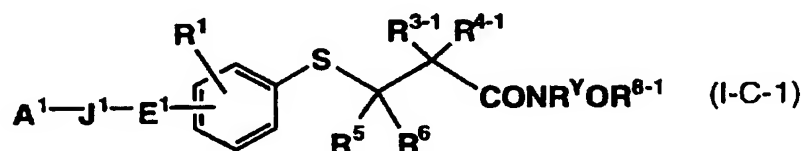
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と一般式 (XVI)



5 (式中、 R^Y は水素原子またはアミノ基の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を縮合させることにより製造することができる。

この縮合反応は公知であり、例えば有機溶媒（クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、三級アミン（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）を用いるかまたは用いないで、縮合剤（1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）等）を用いて、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

15 (2) n が1または2である化合物は、前記(1)で製造した一般式(I-C-1)



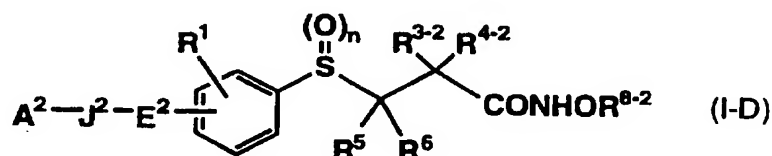
20 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酸化反応に付し、必要であれば引き続いて R^Y を除去することにより製造することができる。

酸化反応は、前記の方法により行なわれる。

25 R^Y の脱保護は公知であり、例えば溶媒（塩化メチレン、ジオキサン、酢酸エチル、酢酸、水またはそれらの混合溶媒等）中、有機酸（トリフルオロ酢酸等）、または無機酸（塩化水素、臭化水素等）を用いて、0～120℃で行なわれるか、あるいは溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエメト

- キシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、エタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、トルエン等)、ケトン系(アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等)中、
 5 触媒(パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、二酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、無機酸(塩酸、硫酸、次亜塩素酸、ホウ酸、テトラフルオロホウ酸等)または有機酸(酢酸、p-トルエンスルホン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等)の存在下または不存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0~200℃の温度で行なわれる。酸を用いる場合は、その塩を用いてもよい。

- (D) R^2 基中の R^8 が水素原子を表わすか、 R^3 基、 R^4 基、A中のArの置換基またはA、J、E基が一緒になって表わす基のいずれかが-COOH基またはそれを含有する基を表わすか、 R^3 基、 R^4 基、A中のArの置換基のいずれかの基が水酸基、アミノ基またはそれらを含有する基を表わす化合物、すなわち一般式(I-D)

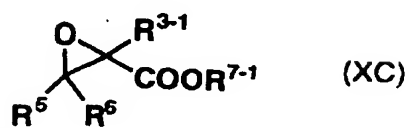
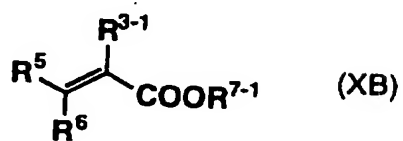
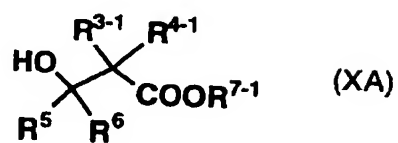
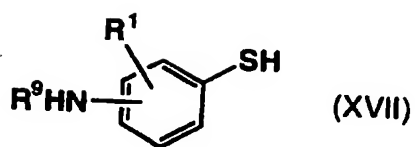


- 20 (式中、 A^2 、 J^2 、 E^2 、 R^{3-2} 、 R^{4-2} 、 R^{8-2} 基はそれぞれA、J、E、 R^3 、 R^4 、 R^8 基と同じ意味を表わすが、 R^3 基、 R^4 基、A中のArの置換基またはA、J、E基が一緒になって表わす基のいずれかの基が-COOH基またはそれを含有する基を表わすか、 R^3 基、 R^4 基、A中のArの置換基のいずれかの基が水酸基、アミノ基またはそれらを含有する基を表わすか、あるいは R^8 が水素原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、
 25 一般式(I-C)で示される化合物をアルカリまたは酸条件下での脱保

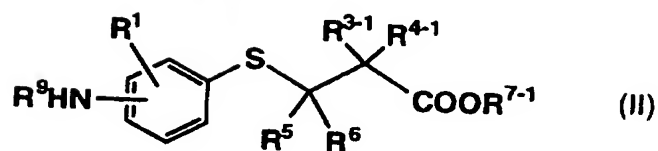
護、または加水素分解することにより製造することができる。

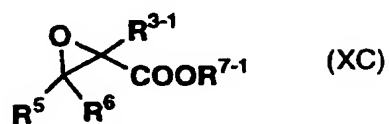
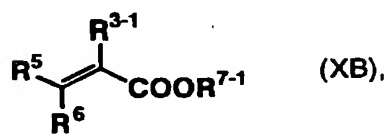
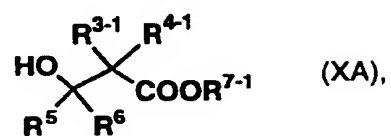
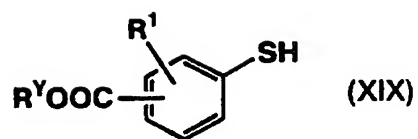
アルカリまたは酸条件下での脱保護、加水素分解は、前記の方法で行なわれる。

- 5 一般式 (II)、(IV)、(VII)、(XI) または (XIV) で示される化合物は公知の方法、次の反応工程式 1、2、3、4 および 5 によって示される方法または実施例に記載した方法により製造することができる。

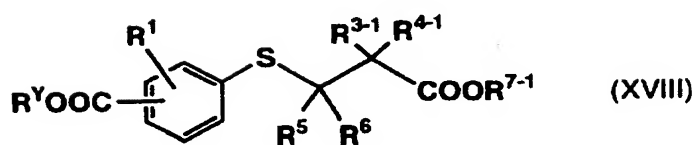
反応工程式 1

または、

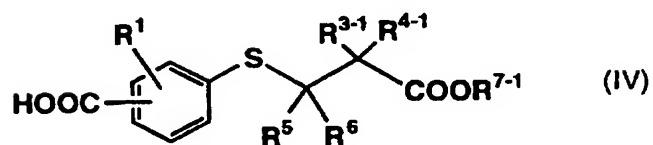


反応工程式 2

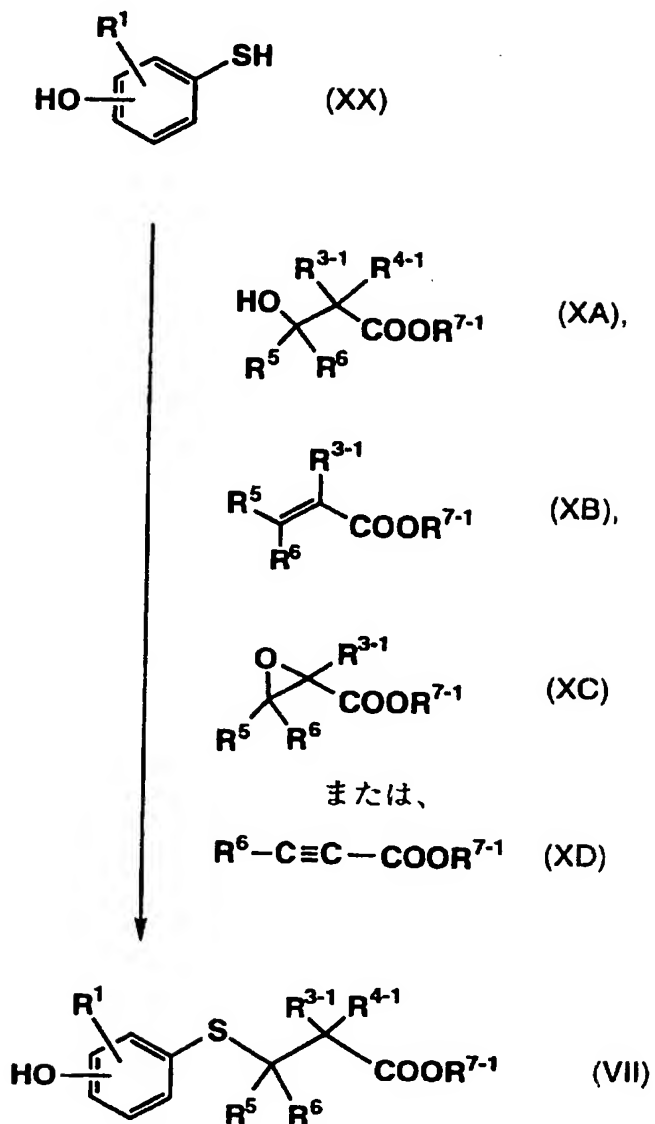
または、



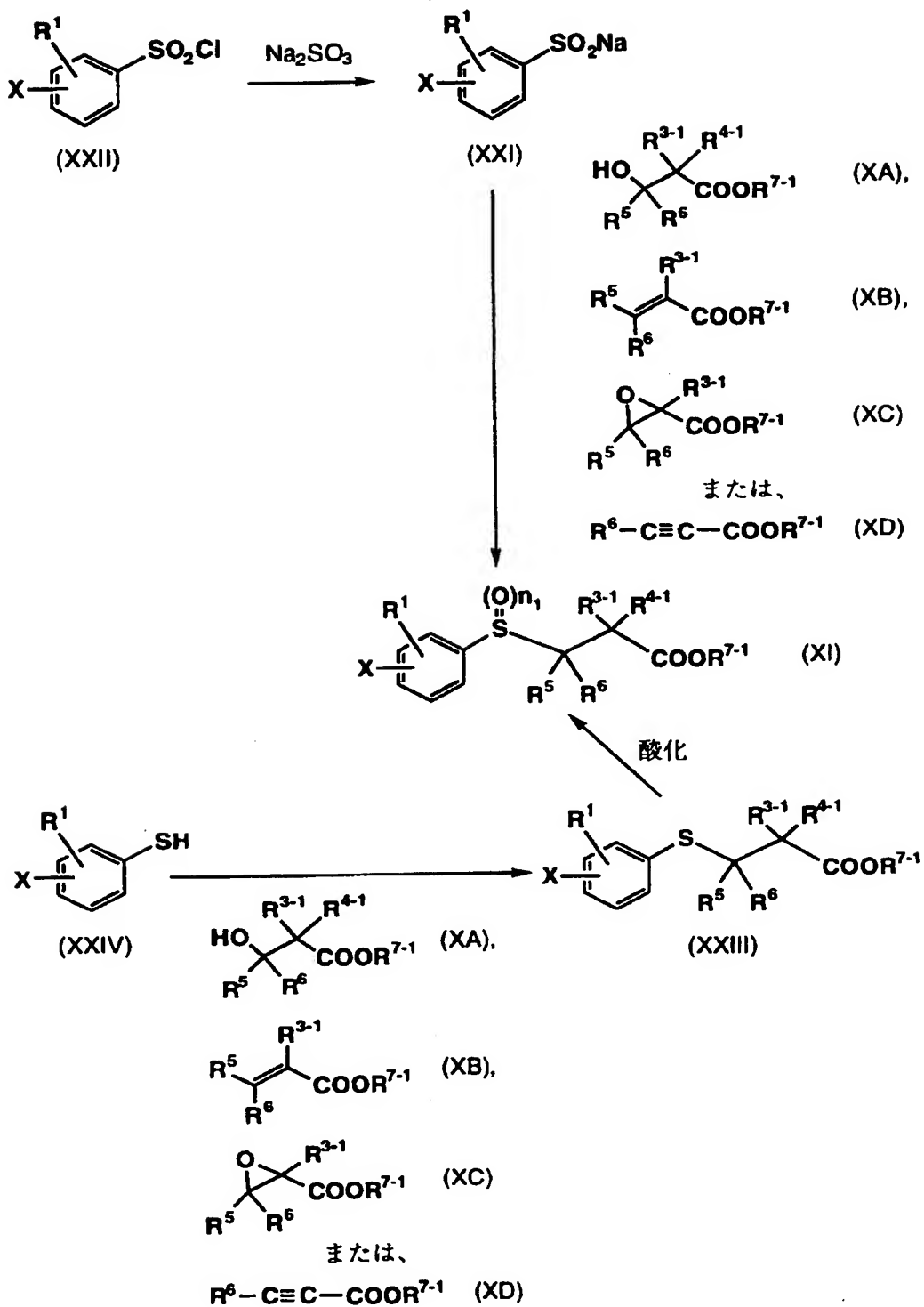
脱保護



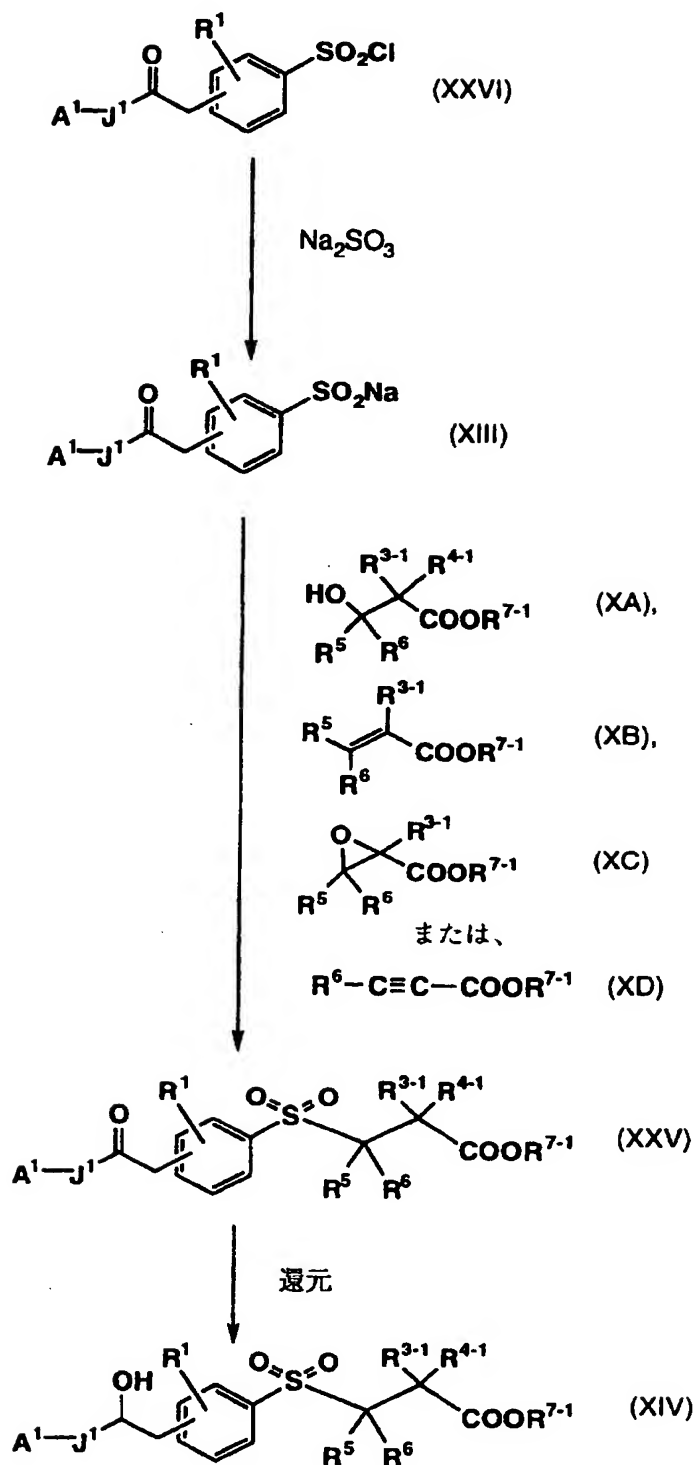
反応工程式 3



反応工程式 4



反応工程式 5



反応工程式中、 R^2 はカルボン酸の保護基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

前記反応工程式中の各反応は公知の方法により行なわれる。前記反応工程式において、出発物質として用いる化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。また、本発明における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法により製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前記手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

産業上の利用の可能性

[薬理活性]

一般式 (I) で示される本発明化合物がマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害活性を有することは、以下の実験によって証明された。例えば、ゼラチナーゼ A 阻害活性については次に示されるような結果を得た。

(1) ゼラチナーゼ A 阻害活性

実験方法

ヒト正常皮膚線維芽細胞 (H N D F) より精製されたプロゼラチナーゼ A ($7 \mu l$) のアッセイバッファー ($90 \mu l$) 溶液に 10 mM の A P M A ($10 \mu l$) を加えて、 37°C で 1 時間ブレインキュベーションし、酵素を活性化した。このように調製した活性酵素 (1 U/tube , $98 \mu l$)、種々の濃度の被験化合物あるいは被験化合物を添加しない反応液 ($2 \mu l$)、 0.05% F I T C-ゼラチン ($100 \mu l$) を加えて、 37°C で 2 時間インキュベ

ションした。pH 9.5 の 94.7%エタノール／2Mトリスー塩酸（750 μ l）を加えて酵素反応を止めた後、攪拌し、0℃で30分間静置し、非分解基質を分離した。反応混合物を900×gで30分間遠心した。ゼラチナーゼ活性を上清での蛍光強度（Ex=495 nmとEm=520 nm）を測定することにより算出した。結果を表31に表わす。

5

表31

	実施例番号	IC ₅₀ (μ M)
10	8 (2)	0.54
	8 (7)	0.40
	19 (1)	0.011
	28	0.013
	28 (1)	0.0014
15	28 (3)	0.0029

なお、上記実験方法中、APMAはp-アミノフェニル水銀アセテート、およびFITCはフルオレセインイソチオシアネートを表わす。

20 [毒性]

一方、本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

[医薬品への適用]

25

ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、マトリックスメタロプロテイナーゼを阻害することは、リュウマチ、骨関節炎、病的骨吸収、骨粗鬆症、歯周病、間質性腎炎、動脈硬化、肺気腫、肝硬変、角膜損傷、ガン細胞の転移浸潤や増殖の疾患、自己免疫疾患（クローン病、シュグレン病等）、白血球系の細胞の血管遊出や浸潤による疾患、血管新生等の予防および／または治療に有用であ

る。

一般式 (I) で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 5 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1 mg から 1000 mg の範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1 mg から 100 mg の範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、
10 静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

- 15 本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

- 20 カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、
25 常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロ

キシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

- 5 経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

- 10 経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例
- 15 えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

- 本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例
- 20 えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（登録商標）等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保
- 25 留フィルターを通する過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性

物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのベッサリー等が含まれる。

発明を実施するための最良の形態

- 5 以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

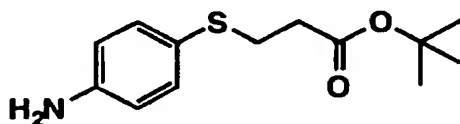
クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

- 10 NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

実施例1

3 - (4 - アミノフェニルチオ) プロピオン酸 t - ブチルエステル

15



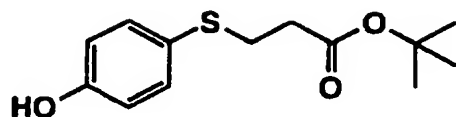
- 20 4 - アミノチオフェノール (2.36 g) のテトラヒドロフラン (THF ; 20 ml) 溶液に、2 - プロペニル酸 t - ブチルエステル (3.51 ml) および 1.0 M テトラブチルアンモニウム フルオリドのTHF溶液 (340 μ l) を加えた。混合溶液を室温で30分間攪拌して標題化合物を得た。化合物はそのまま次の反応に用いた。

実施例1 (1) ~ 1 (4)

- 25 相当するチオフェノール誘導体および相当するカルボン酸誘導体を用い、実施例1と同様の操作をして以下の化合物を得た。

実施例1 (1)

3 - (4 - ヒドロキシフェニルチオ) プロピオン酸 t - ブチルエステル

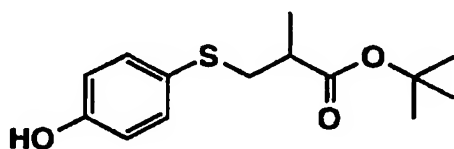


5 製造した標題化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

実施例 1 (2)

2 - メチル - 3 - (4 - ヒドロキシフェニルチオ) プロピオン酸 t - ブチル
エステル

10



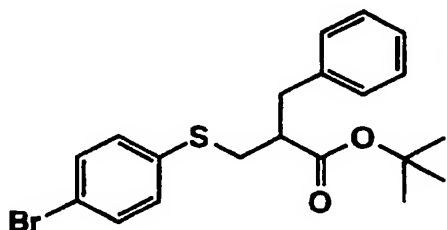
TLC : Rf 0.45 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) 、

NMR (CDCl₃ + CCl₄ (5 滴)) : δ 7.31 (2H, d, J=8.8Hz), 6.77 (2H, d, J=8.8Hz),

15 5.82 (1H, s), 3.08 (1H, dd, J=13.2Hz, 7.8Hz), 2.77 (1H, dd, J=13.2Hz, 6.6Hz),
2.53 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.20 (3H, d, J=7.2Hz)。

実施例 1 (3)

20 2 - ベンジル - 3 - (4 - ブロモフェニルチオ) プロピオン酸 t - ブチル
エステル

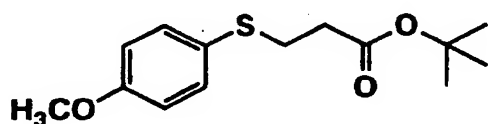


TLC : R_f 0.58 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) 、
 NMR (CDCl₃) : δ 7.36 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.10 (7H, m), 3.11 (1H, dd, J=14.0Hz, 8.1Hz), 3.00-2.70 (4H, m), 1.36 (9H, s)。

5

実施例 1 (4)

3 - (4 - メトキシフェニルチオ) プロピオン酸 t - ブチルエステル



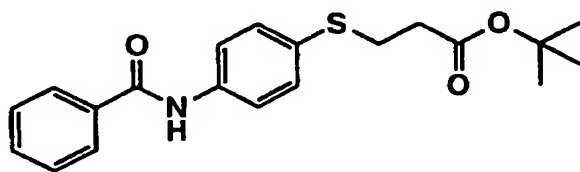
10

製造した標題化合物は、精製することなく次の反応に用いた。

実施例 2

3 - [4 - (ベンゾイルアミノ) フェニルチオ] プロピオン酸 t - ブチルエ
 ステル

15



20

実施例 1 で製造した化合物に、トリエチルアミン (3.3 ml) およびベンゾイ
 ルクロリド (2.0 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液に、1 N 塩
 酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、
 水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣を
 エーテルで洗浄し、標題化合物 (5.17 g) を得た。

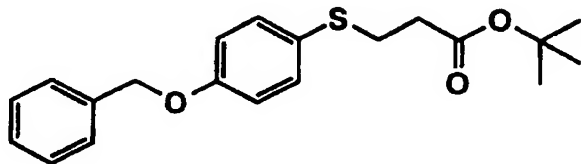
25

TLC : R_f 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) 、
 NMR (CDCl₃) : δ 7.92 (1H, s), 7.89-7.82 (2H, m), 7.60 (2H, d, J=8.8Hz),

7.56-7.42 (3H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.08 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.51 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.45 (9H, s)。

実施例 3

- 5 3 - (4 - ベンジルオキシフェニルチオ) プロピオン酸 t - ブチルエステル



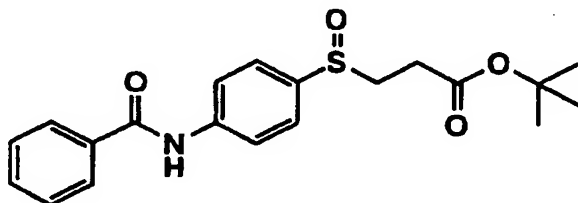
- 10 実施例 1 (1) で製造した化合物 (3.29 g)、ベンジルブロミド (2.3 ml)、炭酸カリウム (3.58 g) およびジメチルホルムアミド (15 ml) の混合溶液を、室温で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して以下の物性値を有する標題化合物 (2.20 g) を得た。

TLC : Rf 0.71 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) 、

- 15 NMR (CDCl_3) : δ 7.46-7.30 (7H, m), 6.90 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 5.04 (2H, s), 3.00 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.46 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.44 (9H, s)。

実施例 4

- 20 3 - [4 - (ベンゾイルアミノ) フェニルスルフィニル] プロピオン酸 t - ブチルエステル



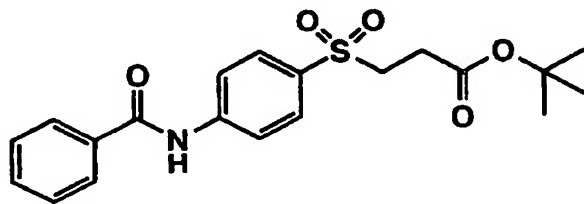
実施例 2 で製造した化合物 (714 mg) のクロロホルム (7 ml) 溶液に、
 m-クロロ過安息香酸 (493 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応
 溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マ
 グネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣にエーテルを加えて、結晶をろ過して以
 下の物性値を有する標題化合物 (616 mg) を得た。

TLC: R_f 0.37 (クロロホルム: メタノール = 19:1)、

NMR (CDCl₃): δ 8.17 (1H, s), 7.94-7.86 (2H, m), 7.85 (2H, d, J=8.8Hz), 7.61
 (2H, d, J=8.8Hz), 7.57-7.46 (3H, m), 3.15 (1H, ddd, J=6.6Hz, 8.8Hz, 13.2Hz),
 2.93 (1H, ddd, J=5.8Hz, 8.2Hz, 13.2Hz), 2.73 (1H, ddd, J=6.6Hz, 8.2Hz,
 14.4Hz), 2.43 (1H, ddd, J=5.8Hz, 8.8Hz, 14.4Hz), 1.43 (9H, s)。

実施例 5

3- [4- (ベンゾイルアミノ) フェニルスルホニル] プロピオン酸 t-ブ
 チルエステル



実施例 2 で製造した化合物 (714 mg) の四塩化炭素 (2 ml)、アセト
 ニトリル (2 ml) および水 (4 ml) の混合溶液に、アルゴン雰囲気下、過
 ヨウ素酸・2水和物 (958 mg) および三塩化ルテニウム・水和物 (8 mg)
 を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し
 た。抽出液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水
 硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー
 (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:2) で精製して下記の物性値を有する標題化合
 物 (730 mg) を得た。

TLC : R_f 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) 、

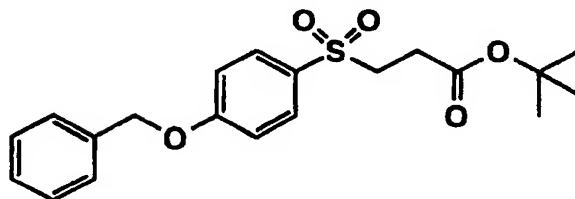
NMR (CDCl₃) : δ 8.11 (1H, s), 7.94-7.86 (6H, m), 7.65-7.47 (3H, m), 3.37 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.65 (2H, t, J=7.4 Hz), 1.41 (9H, s)。

5 実施例 5 (1) ~ 5 (2)

実施例 3 および実施例 1 (3) で製造した化合物を用いて、実施例 5 と同様の操作をして以下の化合物を得た。

実施例 5 (1)

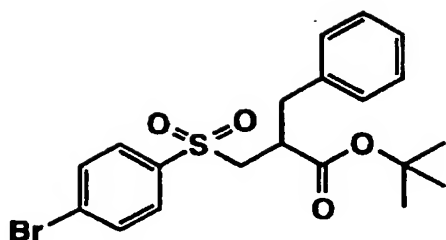
- 10 3 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニルスルホニル] プロピオン酸 t - ブチルエステル



- 15 TLC : R_f 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) 、
NMR (CDCl₃) : δ 7.83 (2H, d, J=9.2Hz), 7.42-7.32 (5H, m), 7.09 (2H, d, J=9.2Hz), 5.14 (2H, s), 3.34 (2H, t, J=7.4Hz), 2.64 (2H, t, J=7.4Hz)。

実施例 5 (2)

- 20 2 - ベンジル - 3 - (4 - ブロモフェニルスルホニル) プロピオン酸 t - ブチルエステル

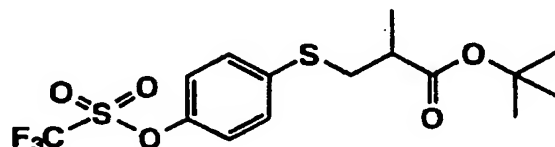


TLC : R_f 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) 、

NMR (CDCl₃) : δ 7.69 (2H, d, J=8.8Hz), 7.67 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.20 (3H, m), 7.07 (2H, s), 3.63 (1H, m), 3.10-2.90 (3H, m), 2.90 (1H, m), 1.33 (9H, s)。

参考例 1

2-メチル-3-[4-(トリフルオロメタンスルホニルオキシ)フェニルチオ]プロピオン酸 t-ブチルエステル



実施例 1 (2) で製造した化合物 (1.50 g) の塩化メチレン溶液 (10 ml) に、アルゴン雰囲気下、-78℃でピリジン (1.13 ml) および無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1.13 ml) を滴下した。混合溶液を室温で2時間搅拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加え、室温で1時間激しく搅拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1) で精製して下記の物性値を有する標題化合物 (2.05 g) を得た。

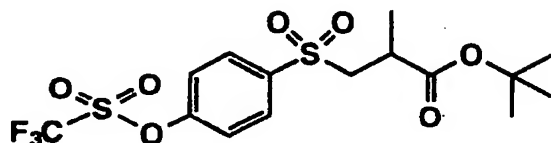
TLC : R_f 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1) 、

NMR (CDCl₃ + CCl₄ (5 滴)) : δ 7.40 (2H, d, J=9.0Hz), 7.19 (2H, d, J=9.0Hz),

3.24 (1H, dd, $J=13.2\text{Hz}$, 7.3Hz), 2.91 (1H, dd, $J=13.2\text{Hz}$, 6.8Hz), 2.59 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.24 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$).

参考例 2

- 5 2-メチル-3-(4-トリフルオロメタンスルホニルオキシフェニルスルホニル)プロピオン酸 t-ブチルエステル



- 10 参考例 1 で製造した化合物 (1.00 g) を用いて実施例 5 と同様の操作をして下記の物性値を有する標題化合物 (748 mg) を得た。

mp : 50°C 、

TLC : Rf 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1)、

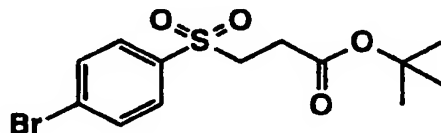
NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CCl}_4$ (5 滴)) : δ 8.05 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.49 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$),

- 15 3.71 (1H, dd, $J=14.2\text{Hz}$, 7.6Hz), 3.06 (1H, dd, $J=14.2\text{Hz}$, 5.1Hz), 2.96 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.31 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$).

実施例 6

3-(4-ブロモフェニルスルホニル)プロピオン酸 t-ブチルエステル

20



- 25 4-ブロモフェニルスルフィン酸ナトリウム (729 mg)、2-ブロペニル酸 t-ブチルエステル ($439\mu\text{l}$)、95%エタノール (4 ml) および酢酸 ($372\mu\text{l}$) の混合物を室温で 12 時間攪拌した。さらに、混合物に

2-プロペニル酸 t-ブチルエステル (2.20 ml) を加え、4 時間還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して下記の物性値を有する標題化合物 (872 mg) を得た。

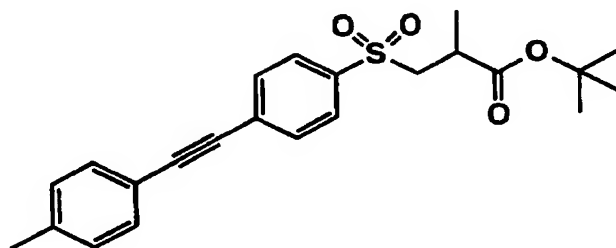
5 mp : 105 °C、

TLC : Rf 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)、

NMR (CDCl₃ + CCl₄ (5 滴)) : δ 7.78 (2H, d, J=8.8Hz), 7.72 (2H, d, J=8.8Hz), 3.38 (2H, t, J=7.3Hz), 2.65 (2H, t, J=7.3Hz), 1.40 (9H, s)。

10 実施例 7

2-メチル-3-[4-(4-トリルエチニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸 t-ブチルエステル



15

参考例 2 で製造した化合物 (432 mg) および 4-エチニルトルエン (133 μl) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に、トリフェニルホスフィン (31 mg)、トリエチルアミン (2 ml)、ヨウ化銅 (8 mg) および 10%パラジウム-炭素 (43 mg) を順に加えた。混合物を 3 時間還流し、

20 濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 17 : 3) で精製して標題化合物 (376 mg) を得た後、ヘキサンで再結晶して下記の物性値を有する標題化合物 (227 mg) を得た。

TLC : Rf 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)、

NMR (CDCl₃ + CCl₄ (5 滴)) : δ 7.88 (2H, d, J=8.6Hz), 7.67 (2H, d, J=8.6Hz),

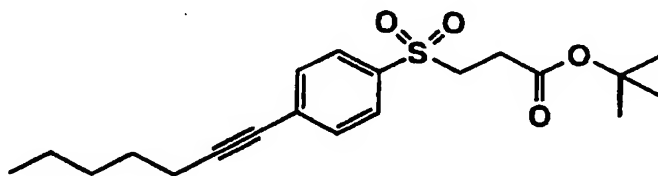
7.45 (2H, d, J=8.3Hz), 7.19 (2H, d, J=8.3Hz), 3.68 (1H, dd, J=13.9Hz, 7.1Hz), 3.01 (1H, dd, J=13.9Hz, 5.4Hz), 2.89 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.29 (3H, d, J=7.2Hz)。

5 実施例 7 (1) ~ 7 (5)

実施例 6 または実施例 5 (2) で製造した化合物および相当するアセチレン化合物を用いて、実施例 7 と同様の操作をして以下の化合物を得た。

実施例 7 (1)

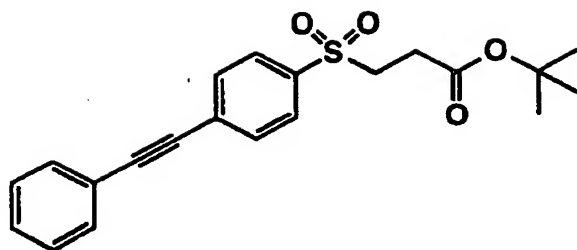
- 10 3 - [4 - (1 - ヘプチニル) フェニルスルホニル] プロピオン酸 t - ブチルエステル



- 15 T L C : R f 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) 、
N M R (CDCl₃ + CCl₄ (5 滴)) : δ 7.81 (2H, d, J=8.6Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6Hz),
3.37 (2H, t, J=7.6Hz), 2.64 (2H, t, J=7.6Hz), 2.44 (2H, t, J=7.1Hz), 1.59 (2H, m),
1.20-1.50 (4H, m), 1.41 (9H, s), 0.93 (3H, t, J=6.8Hz)。

20 実施例 7 (2)

3 - [4 - (フェニルエチニル) フェニルスルホニル] プロピオン酸 t - ブチルエステル

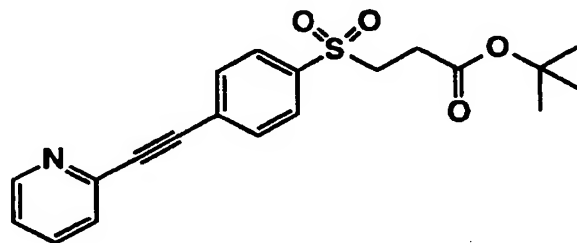


TLC: R_f 0.59 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1)、

NMR (CDCl₃): δ 7.89 (2H, d, J=8.7H), 7.70 (2H, d, J=8.7Hz), 7.58-7.53 (2H, m), 7.40-7.37 (3H, m), 3.40 (2H, t, J=7.8Hz), 2.67 (2H, t, J=7.8Hz), 1.41 (9H, s)。

実施例 7 (3)

3-[4-(2-ピリジルエチニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸
tert-ブチルエステル

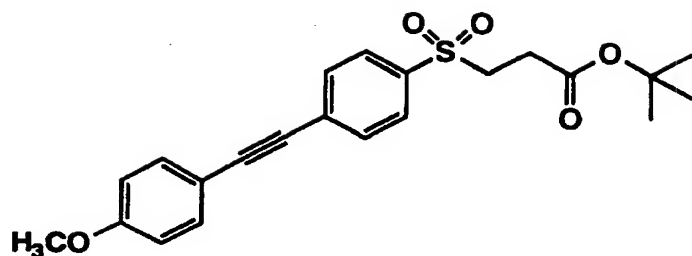


TLC: R_f 0.34 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1)、

NMR (CDCl₃): δ 8.65 (1H, m), 7.92 (2H, d, J=8.6H), 7.78 (2H, d, J=8.6H), 7.70 (1H, m), 7.56 (1H, m), 7.31 (1H, m), 3.42 (2H, m), 2.69 (2H, m), 1.42 (9H, s)。

実施例 7 (4)

3-[4-(4-メトキシフェニルエチニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸
tert-ブチルエステル

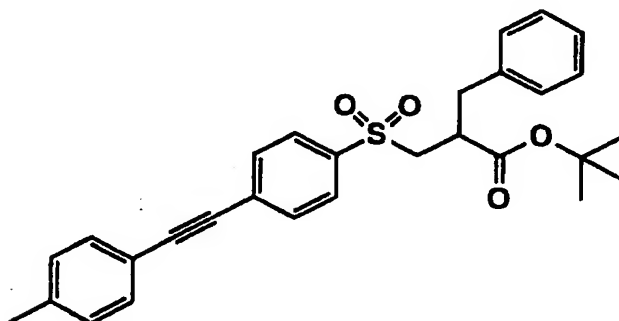


TLC : R_f 0.15 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) 、

5 NMR (CDCl₃) : δ 7.87 (2H, d, J=8.6H), 7.66 (2H, d, J=8.6H), 7.49 (2H, d, J=8.8H), 6.90 (2H, d, J=8.8H), 3.85 (3H, s), 3.40 (2H, m), 2.66 (2H, m), 1.41 (9H, s)。

実施例 7 (5)

10 2-ベンジル-3-[4-(4-トリルエチニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸 tert-ブチルエステル

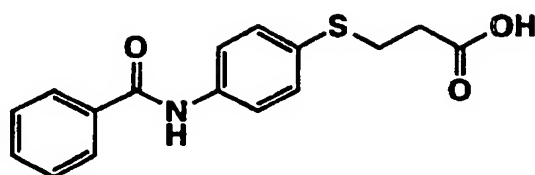


TLC : R_f 0.19 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) 、

15 NMR (CDCl₃) : δ 7.81 (2H, d, J=8.6Hz), 7.64 (2H, d, J=8.6Hz), 7.45 (2H, d, J=8.1Hz), 7.30-7.15 (5H, m), 7.08 (2H, m), 3.64 (1H, m), 3.15-2.75 (4H, m), 2.40 (3H, s), 1.34 (9H, s)。

実施例 8

3- [4- (ベンゾイルアミノ) フェニルチオ] プロピオン酸



- 5 実施例 2 で製造した化合物 (560 mg) のトリフルオロ酢酸 (5 ml) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、ベンゼンを加え、再び濃縮した。残渣をエーテルで洗浄して、以下の物性値を有する標題化合物 (440 mg) を得た。

TLC: R_f 0.19 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) 、

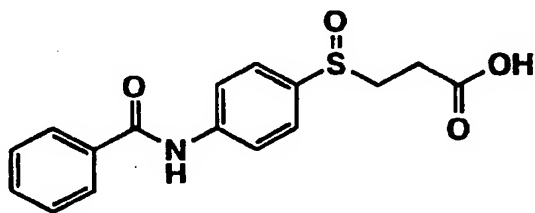
- 10 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.80-11.80 (1H, br.s), 10.30 (1H, s), 7.95 (2H, dd, J=2.0Hz, 8.2Hz), 7.77 (2H, d, J=8.8Hz), 7.65-7.47 (3H, m), 7.36 (2H, d, J=8.8Hz), 3.09 (2H, t, J=7.4Hz), 2.50 (2H, t, J=7.4Hz)。

実施例 8 (1) ~ 8 (11)

- 15 実施例 4、5、5 (1)、7、7 (1)、7 (2)、7 (3)、7 (4)、7 (5) または 1 (4) で製造した化合物を用い、実施例 8 と同様の操作 (酸性条件下での脱保護; 例えば、トリフルオロ酢酸、塩化水素のジオキサン溶液または酢酸エチル溶液を用いる。) を行ない以下の化合物を得た。

20 実施例 8 (1)

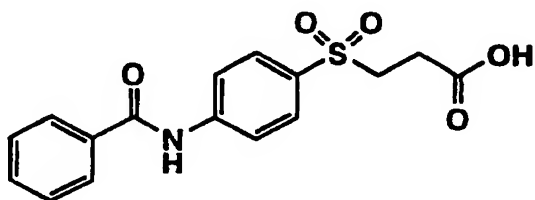
3- [4- (ベンゾイルアミノ) フェニルスルフィニル] プロピオン酸



TLC : R_f 0.26 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) 、
 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.80-11.80 (1H, br.s), 10.52 (1H, s), 8.01 (2H, d, J=8.8Hz), 7.99-7.93 (2H, m), 7.64 (2H, d, J=8.8Hz), 7.62-7.50 (3H, m), 3.20
 5 (1H, ddd, J=6.8, 8.2, 13.6Hz), 2.95 (1H, ddd, J=6.2, 8.2, 13.6Hz), 2.58 (1H, ddd, J=6.8, 8.2, 16.8Hz), 2.33 (1H, ddd, J=6.2, 8.2, 16.8Hz)。

実施例 8 (2)

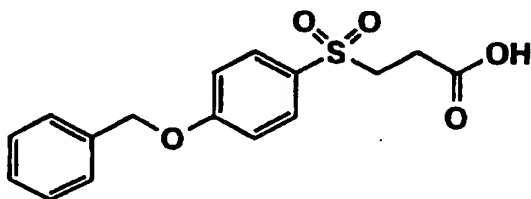
3 - [4 - (ベンゾイルアミノ) フェニルスルホニル] プロピオン酸
 10



TLC : R_f 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) 、
 NMR (DMSO-d₆) : δ 13.20-11.80 (1H, br.s), 10.68 (1H, s), 8.07 (2H, d, J=8.8Hz), 7.98 (2H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 7.87 (2H, d, J=8.8Hz), 7.70-7.50 (3H, m),
 15 3.48 (2H, t, J=7.2Hz), 2.53 (2H, t, J=7.2Hz)。

実施例 8 (3)

3 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニルスルホニル] プロピオン酸
 20

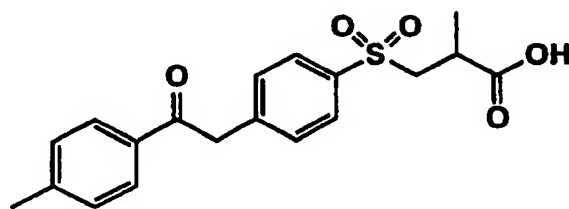


TLC : R_f 0.63 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) 、

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.70-12.40 (1H, br.s), 7.82 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.52-7.30 (5H, m), 7.28-7.20 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 3.46 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.50 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$)。

5 実施例 8 (4)

2-メチル-3-[4-(4-トリルカルボニルメチル)フェニルスルホニル]プロピオン酸



10

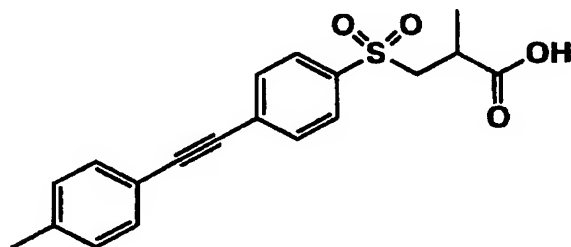
TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 40 : 1 : 0.2) 、

NMR (DMSO- d_6 + CCl_4 (5 滴)) : δ 12.58 (1H, s), 7.97 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.36 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=14.2, 6.8\text{Hz}$), 3.39 (1H, dd, $J=14.2, 5.4\text{Hz}$), 2.68 (1H, m), 2.39 (3H, s), 1.17 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$)。

15

実施例 8 (5)

2-メチル-3-[4-(4-トリルエチニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸



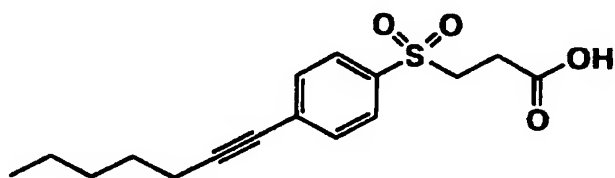
20

TLC : R_f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) 、

NMR (DMSO-d₆ + CCl₄ (5 滴)) : δ 12.57 (1H, s), 7.91 (2H, d, J=8.6Hz), 7.79 (2H, d, J=8.6Hz), 7.50 (2H, d, J=8.3Hz), 7.27 (2H, d, J=8.3Hz), 3.66 (1H, dd, J=14.4, 7.3Hz), 3.44 (1H, dd, J=14.4, 5.4Hz), 2.70 (1H, m), 2.36 (3H, s), 1.18 (3H, d, J=7.1Hz)。

実施例 8 (6)

3 - [4 - (1 - ヘプチニル) フェニルスルホニル] プロピオン酸



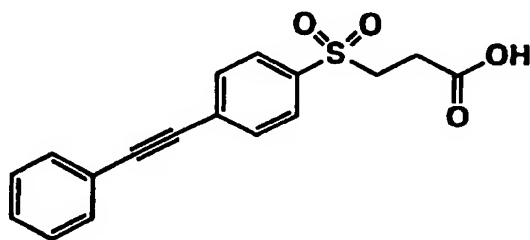
mp : 122 ~ 123 °C、

TLC : R_f 0.78 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.5) 、

NMR (DMSO-d₆ + CCl₄ (5 滴)) : δ 12.54 (1H, s), 7.84 (2H, d, J=8.2Hz), 7.63 (2H, d, J=8.2Hz), 3.52 (2H, t, J=7.4Hz), 2.40-2.60 (4H, m), 1.57 (2H, m), 1.37 (4H, m), 0.90 (3H, t, J=7.0Hz)。

実施例 8 (7)

3 - [4 - (フェニルエチニル) フェニルスルホニル] プロピオン酸



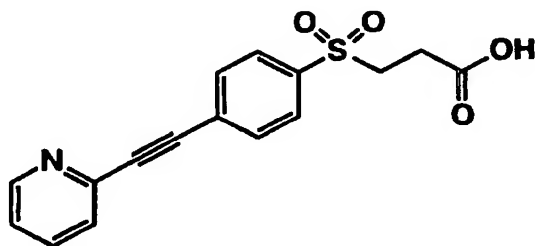
TLC : R_f 0.47 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) 、

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.49 (1H, br.s), 7.93 (2H, d, J=8.5Hz), 7.78 (2H, d, J=8.5Hz), 7.61-7.56 (2H, m), 7.55-7.42 (3H, m), 3.52 (2H, t, J=7.3Hz), 2.56 (2H, t, J=7.3Hz)。

5

実施例 8 (8)

3 - [4 - (2 - ピリジルエチニル) フェニルスルホニル] プロピオン酸



10

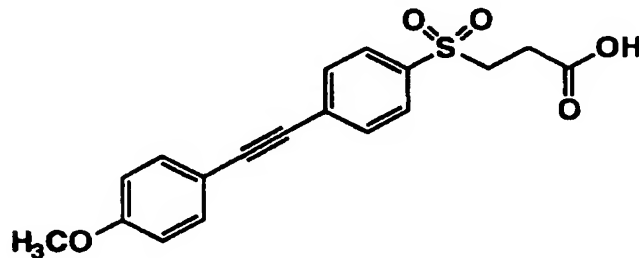
TLC : R_f 0.39 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 1) 、

NMR (CDCl₃ + CD₃OD (3 滴)) : δ 8.63 (1H, m), 7.94 (2H, d, J=8.6Hz), 7.83-7.73 (3H, m), 7.60 (1H, m), 7.36 (1H, m), 3.47 (2H, m), 2.75 (2H, m)。

15

実施例 8 (9)

3 - [4 - (4 - メトキシフェニルエチニル) フェニルスルホニル] プロピオン酸



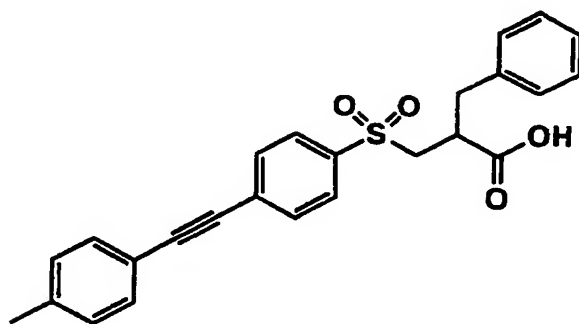
20

TLC : R_f 0.42 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 1) 、

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ (3 滴)) : δ 7.87 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.91 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 3.85 (3H, s), 3.44 (2H, m), 2.73 (2H, m)。

5 実施例 8 (10)

2-ベンジル-3-[4-(4-トリルエチニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸



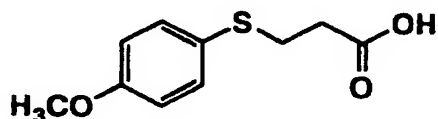
10

TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 1) 、
NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ (3 滴)) : δ 7.77 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.62 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.45 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.30-7.15 (5H, m), 7.04 (2H, m), 3.67 (1H, m), 3.15-3.05 (3H, m), 2.82 (1H, m), 2.40 (3H, s)。

15

実施例 8 (11)

3-(4-メトキシフェニルチオ)プロピオン酸



20

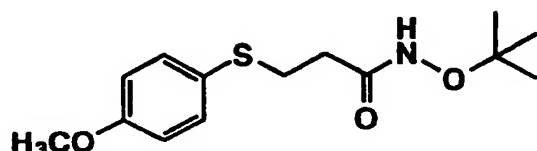
TLC : R_f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) 、
NMR (CDCl_3) : δ 7.39 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.85 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.80 (3H, s),

3.04 (2H, t, J=7.2Hz), 2.61 (2H, t, J=7.2Hz)。

実施例 9

N-tert-ブトキシ-3-(4-メトキシフェニルチオ)プロピオンアミド

5

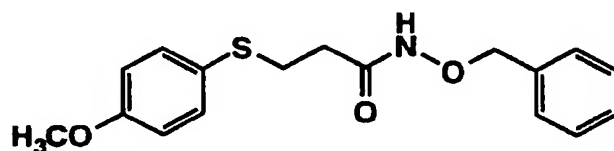


実施例 8 (11) で製造した化合物 (1.00 g) の DMF (20 ml) 溶液に、
 tert-ブトキシアミン塩酸塩 (652 mg)、トリエチルアミン (0.8 ml)、
 10 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド (EDC)
 塩酸塩 (995 mg) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)
 水和物 (795 mg) を 0℃ で加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。反
 応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、0.1 N 塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリ
 ウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
 15 後、濃縮して以下の物性値を有する標題化合物 (1.35 g) を得た。
 TLC: R_f 0.76 (クロロホルム:メタノール=10:1)。

実施例 9 (1)

N-ベンジルオキシ-3-(4-メトキシフェニルチオ)プロピオンアミド

20

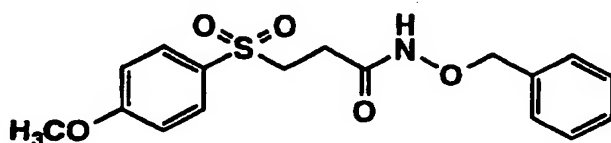


実施例 8 (11) で製造した化合物 (300 mg) およびベンジルオキシア
 ミン塩酸塩 (271 mg) を用いて、実施例 9 と同様の操作をして以下の物性
 25 値を有する標題化合物 (423 mg) を得た。

TLC : R_f 0.65 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) 、
 NMR (DMSO-d₆) : δ 7.38 (5H, m), 7.33 (2H, d, J=8.6Hz), 6.91 (2H, d, J=8.6Hz),
 4.77 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.01 (2H, t, J=7.4Hz), 2.21 (2H, t, J=7.4Hz)。

5 実施例 10

N-ベンジルオキシ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオンアミド



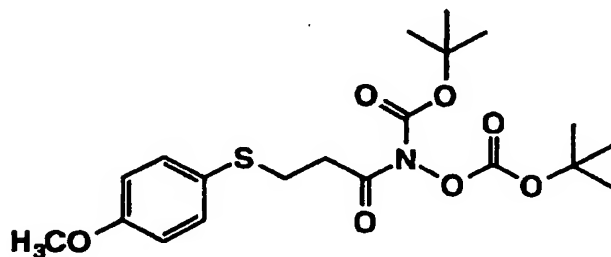
10

実施例 9 (1) で製造した化合物 (159 mg) を用いて、実施例 5 と同様の操作をして以下の物性値を有する標題化合物 (152 mg) を得た。

TLC : R_f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) 。

15 参考例 3

N-tert-ブトキシカルボニル-N-tert-ブトキシカルボニルオキシ-3-(4-メトキシフェニルチオ)プロピオンアミド



20

実施例 8 (11) で製造した化合物 (106 mg) の DMF (5 ml) 溶液に、N-tert-ブトキシカルボニル-N-tert-ブトキシカルボニルオキシアミン (120 mg)、EDC 塩酸塩 (106 mg) および 4-(ジメチルアミノ)

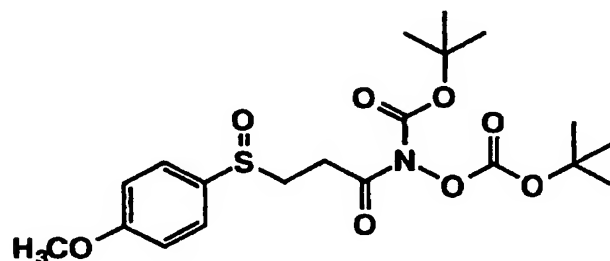
ピリジン (6 mg) を 0℃ で加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して以下の物性値を有する標題化合物 (211 mg) を得た。

TLC : R_f 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)。

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.35 (2H, d, J=8.6Hz), 6.93 (2H, d, J=8.6Hz), 3.74 (3H, s), 3.18 (2H, m), 3.05 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.43 (9H, s)。

10 参考例 4

N-tert-ブトキシカルボニル-N-tert-ブトキシカルボニルオキシ-3-(4-メトキシフェニルスルフィニル) プロピオンアミド



15

参考例 3 で製造した化合物 (190 mg) を用いて、実施例 4 と同様の操作をして以下の物性値を有する標題化合物を定量的に得た。

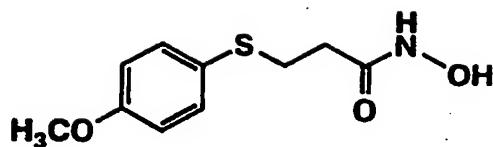
TLC : R_f 0.36 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) 、

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.58 (2H, d, J=8.6Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6Hz), 3.83 (3H, s), 3.28-3.08 (2H, m), 3.05-2.80 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.44 (9H, s)。

20

実施例 11

N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニルチオ) プロピオンアミド



実施例 9 で製造した化合物 (200 mg) および 30% 臭化水素酢酸 (2 ml) の混合物を室温で 1 時間半攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣を
 5 カラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 10 : 1) で精製して以下の物性値を有する標題化合物 (138 mg) を得た。

TLC : R_f 0.33 (クロロホルム：メタノール = 10 : 1) 、

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.42 (1H, br.s), 8.79 (1H, s), 7.33 (2H, d, J=8.6Hz), 6.92 (2H, d, J=8.6Hz), 3.75 (3H, s), 3.01 (2H, t, J=7.4Hz), 2.20 (2H, t, J=7.4Hz)。

10

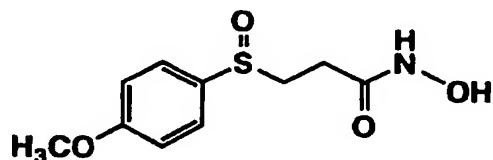
実施例 11 (1) ~ 11 (2)

参考例 4 または実施例 10 で製造した化合物を用いて、実施例 11 と同様の操作 (酸性条件下での脱保護；例えば、臭化水素酢酸、トリフルオロ酢酸を用いる。) またはそれと同じ目的である操作 (加水素分解) を行ない、以下の化
 15 合物を得た。

実施例 11 (1)

N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニルスルフィニル) プロピオンアミ
 ド

20



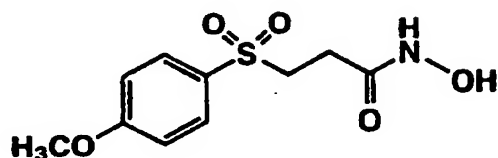
TLC : R_f 0.46 (クロロホルム：メタノール = 4 : 1) 。

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.50 (1H, br.s), 8.82 (1H, br.s), 7.58 (2H, d, J=8.6Hz),

7.15 (2H, d, J=8.6Hz), 3.82 (3H, s), 3.20-3.03 (1H, m), 3.00-2.83 (1H, m), 2.43-2.25 (1H, m), 2.10-1.93 (1H, m)。

実施例 1.1 (2)

- 5 N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオンアミド

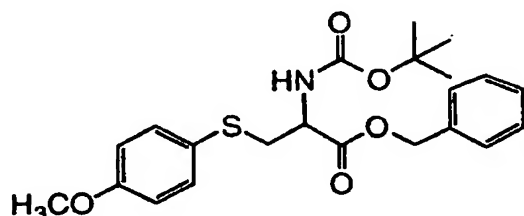


TLC: R_f 0.66 (クロロホルム:メタノール=4:1)、

- 10 NMR (DMSO-d₆): δ 10.50 (1H, br.s), 8.85 (1H, s), 7.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.17 (2H, d, J=8.6Hz), 3.87 (3H, s), 3.43 (2H, m), 2.27 (2H, m)。

実施例 1.2

- 15 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシフェニルチオ)プロピオン酸 ベンジルエステル



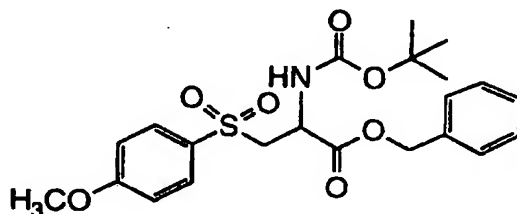
- 20 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロピオン酸 ベンジルエステル (29.5 g) の塩化メチレン (300 ml) 溶液に、トリエチルアミン (21 ml) およびメシルクロリド (8.6 ml) を加え、4℃で30分間撹拌した。反応溶液を氷冷した1N塩酸中に入れ、得られた黄色の油状物質を塩化メチレン (300 ml) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (17 ml)、4-

メトキシベンゼンチオール (12 ml) を 4℃ で加え、室温で 3 時間攪拌し濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 8 : 1) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (24.8 g) を得た。
TLC : R_f 0.65 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) 、

- 5 NMR (CD₃OD) : δ 7.42-7.20 (7H, m), 6.80 (2H, d, J=9.0Hz), 5.35 (1H, m), 5.02 (1H, d, J=12.5Hz), 4.85 (1H, d, J=12.5Hz), 4.55 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.25 (2H, d, J=5.0Hz), 1.40 (9H, s)。

実施例 1.3

- 10 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸 ベンジルエステル



- 15 実施例 1.2 で製造した化合物 (20.9 g) の塩化メチレン (200 ml) 溶液に、70% m-クロロ過安息香酸 (26.0 g) を加え、室温で 72 時間攪拌した。反応溶液を、水にあけ、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、濃縮した。残渣を n-ヘキサンで洗浄し、沈殿物を酢酸エチルに溶解した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗
20 浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、濃縮した。残渣を n-ヘキサンで洗浄して、以下の物性値を有する標題化合物 (16.7 g) を得た。

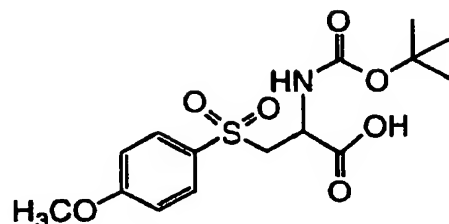
TLC : R_f 0.29 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) 、

- 25 NMR (CD₃OD) : δ 7.78 (2H, d, J=9.0Hz), 7.45-7.30 (5H, m), 6.98 (2H, d, J=9.0Hz), 5.50 (1H, d, J=7.5Hz), 5.18 (1H, d, J=11.0Hz), 5.06 (1H, d, J=11.0Hz), 4.60 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.72 (2H, d, J=5.0Hz), 1.35 (9H, s)。

実施例 1 4

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸

5



10

実施例 1 3 で製造した化合物 (1.35 g) の THF (15 ml) 溶液に、10%パラジウム-カーボン (100 g) を窒素雰囲気下に加え、室温で 45 分間、水素雰囲気下で攪拌した。10%パラジウム-カーボンを除去後、溶液を濃縮した。残渣をエーテルで洗浄して、以下の物性値を有する標題化合物 (1.02 g) を得た。

TLC: R_f 0.57 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:1)、

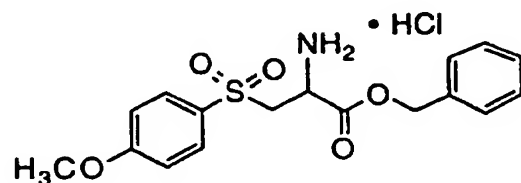
NMR (DMSO-d₆): δ 7.79 (2H, d, J=8.8Hz), 7.16 (2H, d, J=8.8Hz), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 4.26 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.61 (2H, m), 1.32 (9H, s)。

15

実施例 1 5

2-アミノ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸 ベンジルエステル 塩酸塩

20



実施例 1 3 で製造した化合物を用い、実施例 8 と同様の操作をして以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 18 : 1) 、
 NMR (DMSO-d₆) : δ 9.00-8.80 (3H, br), 7.85 (2H, d, J=9.0Hz), 7.42-7.35 (5H, m), 7.15 (2H, d, J=9.0Hz), 5.18 (1H, d, J=12.5Hz), 4.98 (1H, d, J=12.5Hz), 4.45 (1H, t, J=5.0Hz), 3.95 (2H, d, J=5.0Hz), 3.86 (3H, s)。

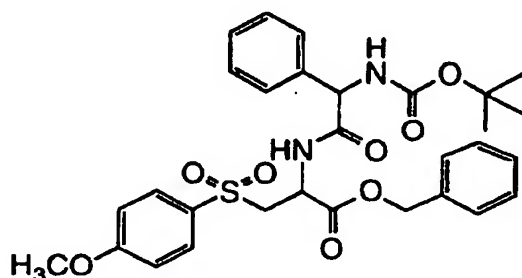
5

実施例 16 ~ 16 (2)

実施例 15 で製造した化合物および相当するカルボン酸を用い、実施例 9 と同様の操作をして以下の化合物を得た。

10 実施例 16

2 - [N - [N - (tert-ブトキシカルボニル) フェニルグリシル] アミノ] -
 3 - (4-メトキシフェニルスルホニル) プロピオン酸 ベンジルエステル



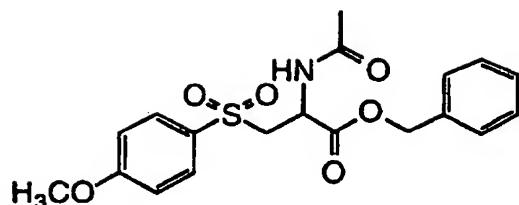
15

TLC : Rf 0.51 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) 、
 NMR (DMSO-d₆) : δ 8.88 and 8.75 (total 1H, d and d, J=7.8 and 7.8Hz), 7.79 and 7.74 (total 2H, d and d, J=9.0 and 9.0Hz), 7.42-7.20 (10H, m), 7.14 and 7.10 (total 2H, d and d, J=9.0 and 9.0Hz), 5.20-4.95 (3H, m), 4.80-4.65 and 4.63-4.45 (total 1H, m and m), 3.88 and 3.87 (total 3H, s and s), 3.80-3.60 (2H, m), 1.38 (9H, s)。

20

実施例 16 (1)

2 - アセチルアミノ - 3 - (4-メトキシフェニルスルホニル) プロピオン酸
 25 ベンジルエステル

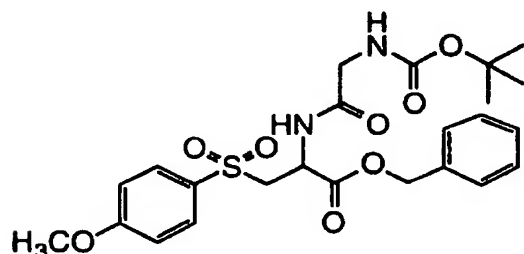


TLC : R_f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 1 : 1) 、

- 5 NMR (CDCl₃) : δ 7.76 (2H, d, J=9.2Hz), 7.45-7.30 (5H, m), 6.99 (2H, d, J=9.2Hz), 6.54 (1H, d, J=7.0Hz), 5.19 (1H, d, J=11.8Hz), 5.09 (1H, d, J=11.8Hz), 4.87 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.80-3.70 (2H, m), 1.93 (3H, s)。

実施例 16 (2)

- 10 2 - [N - [N - (tert-ブトキシカルボニル) グリシル] アミノ] - 3 - (4-メトキシフェニルスルホニル) プロピオン酸 ベンジルエステル



- 15 TLC : R_f 0.31 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) 、
NMR (DMSO-d₆) : δ 8.40 (1H, d, J=8.0Hz), 7.80 (2H, d, J=9.0Hz), 7.45-7.25 (5H, m), 7.18 (2H, d, J=9.0Hz), 6.95 (1H, m), 5.08 (2H, s), 4.70 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.80-3.60 (2H, m), 3.45-3.30 (2H, m, overlap with H₂O in DMSO), 1.40 (9H, s)。

20

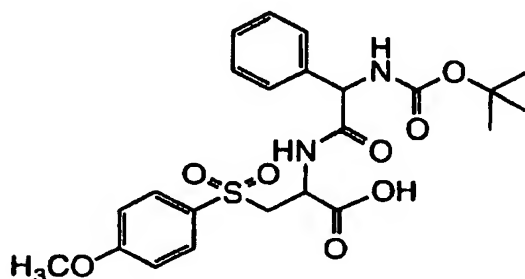
実施例 17 ~ 17 (2)

実施例 16 ~ 16 (2) で製造した化合物を用い、実施例 14 と同様の操作

をして以下の化合物を得た。

実施例 17

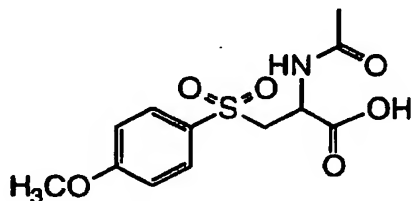
- 2 - [N - [N - (t-ブトキシカルボニル) フェニルグリシル] アミノ] -
5 3 - (4-メトキシフェニルスルホニル) プロピオン酸



- TLC: R_f 0.30 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1)、
10 NMR (CD₃OD): δ 7.81 and 7.72 (total 2H, each d, J=9.2Hz), 7.35 (5H, m),
7.10 and 7.50 (total 2H, each d, J=9.2Hz), 5.11 and 5.03 (total 1H, each brs),
4.76 and 4.55 (total 1H, each dd, J=8.6Hz, 3.7Hz), 3.90 and 3.89 (total 3H,
each s), 3.84-3.57 (2H, m), 1.44 (9H, s)。

15 実施例 17 (1)

- 2-アセチルアミノ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル) プロピオン酸

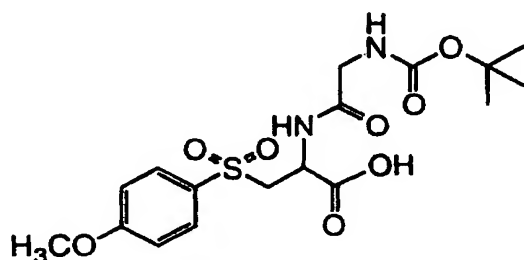


- 20 TLC: R_f 0.46 (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1)、
NMR (CDCl₃+CD₃OD): δ 7.82 (2H, d, J=8.8Hz), 7.03(2H, d, J=8.8Hz), 4.73

(1H, m), 3.89 (3H, s), 3.82-3.70 (2H, m), 1.91 (3H, s)。

実施例 17 (2)

2 - [N - [N - (t - ブトキシカルボニル) グリシル] アミノ] - 3 - (4 -
5 - メトキシフェニルスルホニル) プロピオン酸



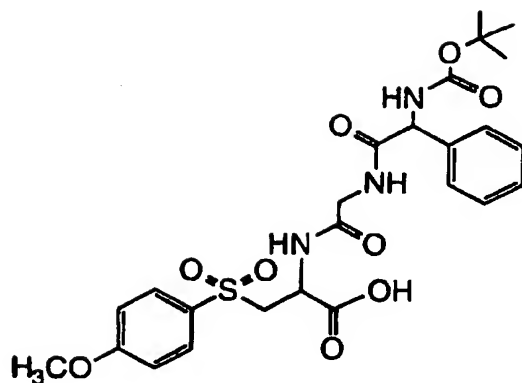
TLC : R_f 0.38 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 80 : 20 : 1) 、
10 NMR (CDCl₃ + CD₃OD) : δ 7.82 (2H, d, J=9.0Hz), 7.03 (2H, d, J=9.0Hz), 4.75
(1H, m), 3.89 (3H, s), 3.75 (4H, m), 1.46 (9H, s)。

実施例 18 ~ 18 (2)

実施例 16. (2) で製造した化合物を用い、実施例 8 → 実施例 9 (相当する
15 カルボン酸を用いる。) → 実施例 14 と同様の操作をして以下の化合物を得た。

実施例 18

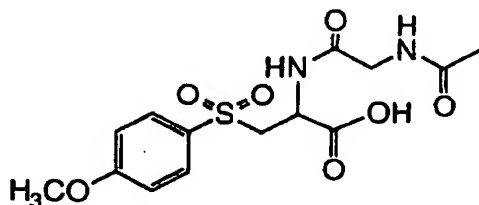
2 - [N - [N - (t - ブトキシカルボニル) フェニルグリシル - グリシル]
アミノ] - 3 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) プロピオン酸
20



- TLC : R_f 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 80 : 20 : 1) 、
 NMR (DMSO-d₆) : δ 8.29 (2H, m), 7.77 and 7.75 (total 2H, each d, J=9.0Hz),
 5 7.41 (2H, m), 7.30 (4H, m), 7.12 and 7.10 (total 2H, each d, J=9.0Hz), 5.25 (1H, m), 4.53 (1H, m), 3.84 and 3.82 (total 3H, each s), 3.78-3.45 (4H, m), 1.38 (9H, s)。

実施例 18 (1)

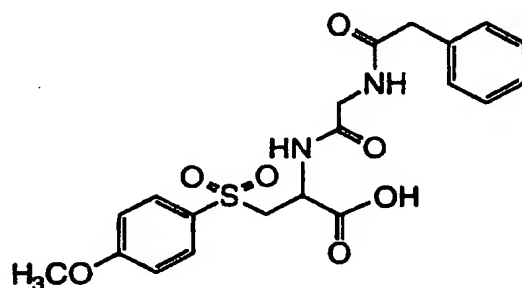
- 10 2 - [N - (N - アセチルグリシル) アミノ] - 3 - (4 - メトキシフェニル
 スルホニル) プロピオン酸



- 15 TLC : R_f 0.32 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) 、
 NMR (DMSO-d₆+CD₃OD) : δ 7.80 (2H, d, J=8.8Hz), 7.15 (2H, d, J=8.8Hz),
 4.60 (1H, dd, J=8.3 and 4.0Hz), 3.89 (3H, s), 3.85-3.50 (4H, m), 1.89 (3H, s)。

実施例 18 (2)

2 - [N - [N - (ベンジルカルボニル) グリシル] アミノ] - 3 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) プロピオン酸



5

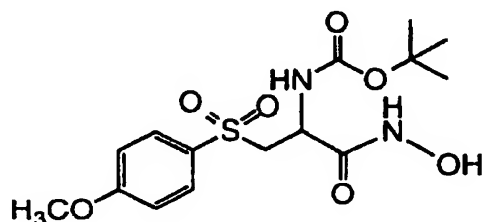
TLC : R_f 0.61 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) 、
NMR (DMSO-d₆+CD₃OD) : δ 7.79 (2H, d, J=8.8Hz), 7.40-7.20 (5H, m), 7.12 (2H, d J=8.8Hz), 4.59 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.82-3.40 (6H, m)。

10 実施例 19 ~ 19 (6)

実施例 14、17 ~ 17 (2)、18 ~ 18 (2) で製造した化合物を用い、
実施例 9 → 実施例 14 と同様の操作をして以下の化合物を得た。

実施例 19

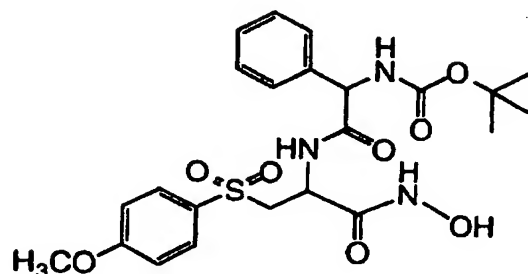
15 N - ヒドロキシー - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (4 - メトキシフェニルスルホニル) プロピオンアミド



20 TLC : R_f 0.62 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 1)。

実施例 19 (1)

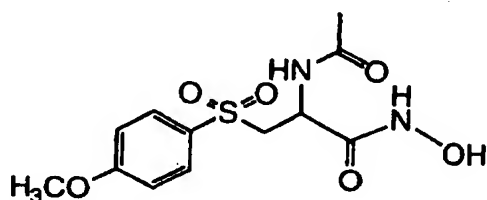
N-ヒドロキシ-2-[N-[N-(t-ブトキシカルボニル)フェニルグリ
シル]アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオンアミド



TLC: R_f 0.55 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1)、
NMR (DMSO-d₆): δ 10.65 (1H, br), 9.04 and 8.98 (total 1H, each br), 8.59
and 8.57 (total 1H, each d, J=8.2Hz), 7.77 and 7.66 (total 2H, each d, J=9.0Hz),
7.32 (6H, m), 7.13 and 7.08 (total 2H, each d, J=9.0Hz), 5.00 (1H, d, J=8.2Hz),
4.50 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.59 (2H, m), 1.38 (9H, s)。

実施例 19 (2)

N-ヒドロキシ-2-アセチルアミノ-3-(4-メトキシフェニルスルホニ
ル)プロピオンアミド

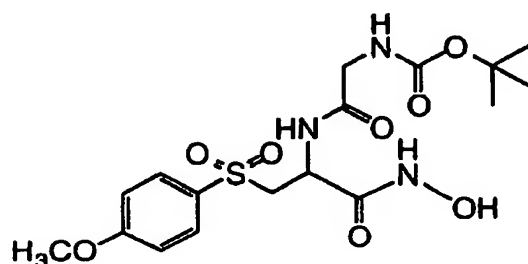


TLC: R_f 0.31 (クロロホルム:メタノール:酢酸=80:10:1)、
NMR (DMSO-d₆): δ 11.00-8.60 (2H, br), 8.06 (1H, d, J=8.6Hz), 7.76 (2H, d,
J=8.0Hz), 7.14 (2H, d, J=8.0Hz), 4.56 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.55 (2H, m), 1.63

(3H, s)。

実施例 19 (3)

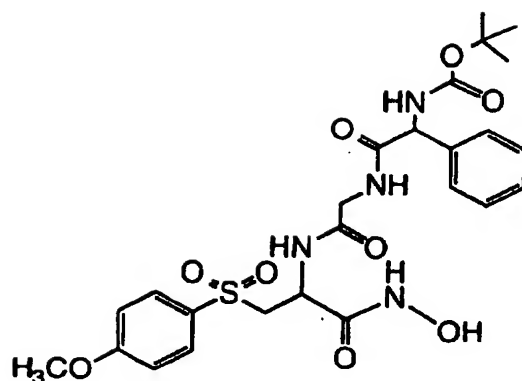
5 N-ヒドロキシ-2-[N-[N-(t-ブトキシカルボニル)グリシル]アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオンアミド



10 TLC: R_f 0.40 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1)、
NMR (DMSO-d₆): δ 10.62 (1H, brs), 8.99 (1H, brs), 8.15 (1H, d, J=8.4Hz),
7.75 (2H, d, J=8.8Hz), 7.14 (2H, d, J=8.8Hz), 6.87 (1H, m), 4.59 (1H, m), 3.87
(3H, s), 3.65-3.24 (4H, m), 1.39 (9H, s)。

実施例 19 (4)

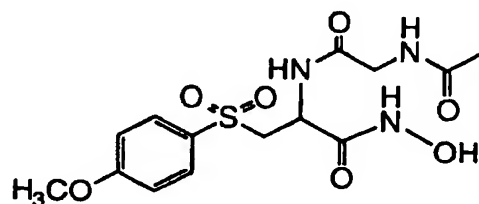
15 N-ヒドロキシ-2-[N-[N-(t-ブトキシカルボニル)フェニルグリシル-グリシル]アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオンアミド



- TLC : Rf 0.45 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) 、
 NMR (DMSO-d₆) : δ 11.00-10.40 (1H, br), 9.20-8.60 (1H, br), 8.23 (2H, m),
 5 7.75 and 7.73 (total 2H, each d, J=8.6Hz), 7.44-7.29 (6H, m), 7.12 and 7.08
 (total 2H, each d, J=8.6Hz), 5.24 (1H, m), 4.60 (1H, m), 3.83 and 3.80 (total 3H,
 each s), 3.66-3.33 (4H, m, overlap with H₂O in DMSO), 1.38 (9H, s)。

実施例 19 (5)

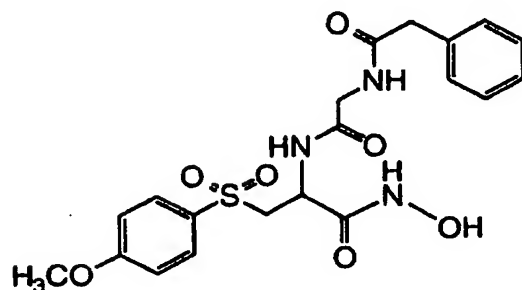
- 10 N-ヒドロキシ-2-[N-(N-アセチルグリシル)アミノ]-3-(4-
 メトキシフェニルスルホニル)プロピオンアミド



- 15 TLC : Rf 0.45 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) 、
 NMR (DMSO-d₆ + CD₃OD) : δ 7.76 (2H, m), 7.14 (2H, m), 4.60 (1H, m), 3.87
 (3H, s), 3.70-3.30 (4H, m), 1.87 (3H, s)。

実施例 19 (6)

N-ヒドロキシ-2-[N-[N-(ベンジルカルボニル)グリシル]アミノ]
-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオンアミド



5

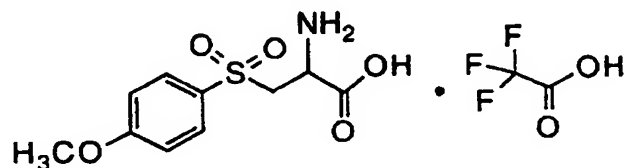
TLC: R_f 0.37 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1)、
NMR (DMSO-d₆+CD₃OD): δ 7.78 (2H, m), 7.30 (7H, m), 4.60 (1H, m),
3.90-3.30 (9H, m)。

10 実施例 20 ~ 20 (4)

実施例 14、19、17、19 (1)、19 (4) で製造した化合物を用い、
実施例 8 と同様の操作をして以下の化合物を得た。

実施例 20

15 2-アミノ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸 トリフル
ルオロ酢酸塩

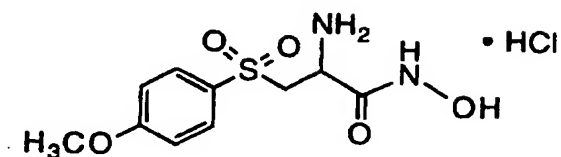


20 TLC: R_f 0.60 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:4:1)、
NMR (CD₃OD): δ 7.94 (2H, d, J=9.2Hz), 7.18 (2H, d, J=9.2Hz), 4.43 (1H, dd,
J=8.6Hz, 3.4Hz), 3.92 (3H, s), 3.89 (1H, dd, J=15.2Hz, 3.4Hz), 3.71 (1H, dd,

$J=15.2\text{Hz}$, 8.6Hz).

実施例 20 (1)

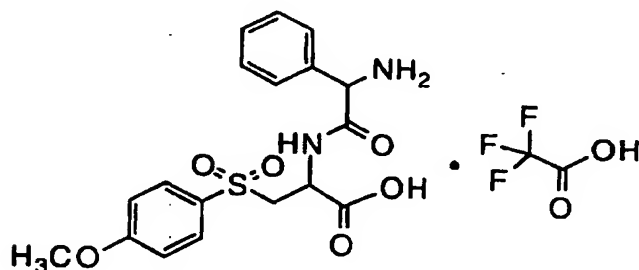
5 N-ヒドロキシ-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル) プロ
ピオンアミド 塩酸塩



10 TLC: Rf 0.64 (クロロホルム:メタノール:酢酸=5:4:1)、
NMR (DMSO- d_6): δ 11.38 (1H, s), 9.60-9.25 (1H, br), 8.90-8.50 (3H, br), 7.90
(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.90 (4H, m), 3.75 (2H, m)。

実施例 20 (2)

15 2-[N-(フェニルグリシル)アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスル
ホニル) プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

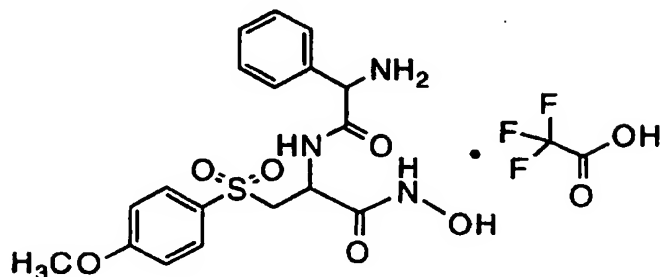


20 TLC: Rf 0.24 and 0.29 (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1)、
NMR (CD_3OD): δ 7.83 and 7.67 (total 2H, each d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.48 (5H, m),
7.13 and 7.03 (total 2H, each d, $J=8.8\text{Hz}$), 4.88 and 4.61 (total 2H, each m,
overlap with H_2O in CD_3OD), 3.91 and 3.89 (total 3H, each s), 3.80 and 3.73

(total 1H, each m), 3.62-3.50 (1H, m)。

実施例 20 (3)

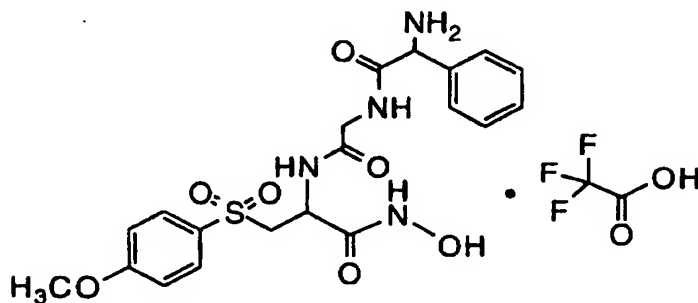
5 N-ヒドロキシ-2-[N-(フェニルグリシル)アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩



10 T L C : R f 0.46 and 0.51 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)、
NMR (DMSO- d_6) : δ 10.90 (1H, br), 9.04 (2H, m), 8.58 (3H, br), 7.82 and 7.58 (total 2H, each d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.45 (5H, m), 7.17 and 7.06 (total 2H, each d, $J=8.8\text{Hz}$), 4.98 and 4.81 (total 1H, each br), 4.50 (1H, m), 3.88 and 3.86 (total 3H, each s), 3.64 (1H, m), 3.40 (1H, m, overlap with H_2O in DMSO)。

15 実施例 20 (4)

N-ヒドロキシ-2-[N-(フェニルグリシル-グリシル)アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩

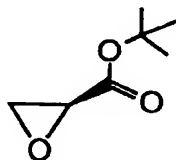


TLC : R_f 0.48 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) 、
 NMR (DMSO-d₆) : δ 10.81 (1H, m), 9.00 (1H, m), 8.64 (4H, m), 8.35 (1H, m),
 7.77 and 7.74 (total 2H, each d, J=8.8Hz), 7.53 (2H, m), 7.43 (3H, m), 7.15 and
 7.07 (total 2H, each d, J=8.8Hz), 5.07 (1H, m), 4.61 (1H, m), 3.87 and 3.79
 5 (total 3H, each s), 3.68-3.34 (4H, m, overlap with H₂O in DMSO)。

参考例 5

S-オキシラン酸 t-ブチルエステル

10



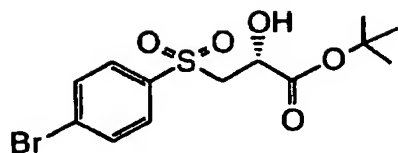
S-オキシラン酸カリウム (1.26 g) の塩化メチレン (45 ml) 溶液に、ピ
 リジニウム パラトシレート (1.50 g) および N, N'-ジイソプロピル-
 ー t-ブチルイソウレア (1.50 g) を 0℃ で加え、室温で 4 時間攪拌した。反応
 15 溶液をショートシリカゲルカラム (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) に通
 して、以下の物性値を有する標題化合物 (932 mg) を得た。

TLC : R_f 0.70 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 3) 、
 NMR (CDCl₃) : δ 3.32 (1H, dd, J=2.8Hz, 3.7Hz), 2.94-2.85 (2H, m), 1.50 (9H,
 s)。

20

実施例 2.1

2 R-ヒドロキシ-3-(4-ブロモフェニルスルホニル) プロピオン酸 t
 -ブチルエステル

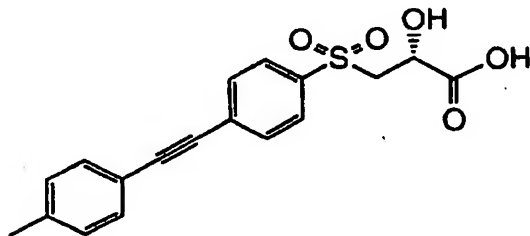


参考例 5 で製造した化合物 (565 mg) の水 (8.0 ml) + ベンゼン (8.0 ml) 混合溶媒の溶液に、ポリエチレングリコール 4000 (98 mg)、
 5 4-ブロモフェニルスルフィン酸ナトリウム (4.3 g) 加え、7 時間還流した。
 反応溶液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、
 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム
 クロマトグラフィー (トルエン：酢酸エチル=8：1) で精製して、以下の物
 性値を有する標題化合物 (490 mg) を得た。

10 TLC : R_f 0.56 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) 、
 NMR (CDCl₃) : δ 7.28 (2H, d, J=8.8Hz), 7.70 (2H, d, J=8.8Hz), 4.55-4.48 (1H,
 m), 3.63 (1H, dd, J=3.0, 14.7Hz), 3.44 (1H, dd, J=7.9, 14.7Hz), 3.08 (1H, d,
 J=4.1Hz), 1.51 (9H, s)。

15 実施例 2.2

2R-ヒドロキシ-3-[4-(4-トリルエチニル)フェニルスルホニル]
 プロピオン酸



20

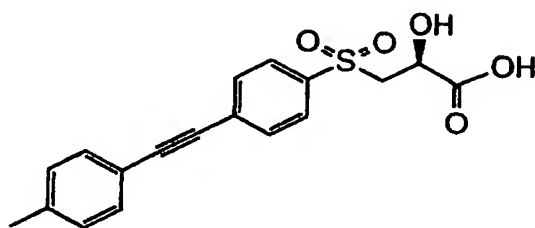
実施例 2.1 で製造した化合物を用い、実施例 7 → 実施例 8 と同様の操作をし
 て以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.23 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) 、

NMR (DMSO- d_6) : δ 7.91 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.75 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 4.22-4.26 (1H, m), 3.46-3.64 (2H, m), 2.35 (3H, s)。

5 実施例 2.3

2 S-ヒドロキシー 3- [4- (4-トリルエチニル) フェニルスルホニル] プロピオン酸



10

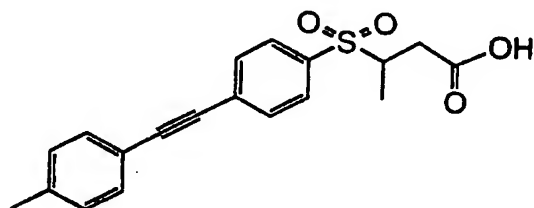
参考例 5 で、S-オキシラン酸カリウムのかわりに R-オキシラン酸カリウムを用い、参考例 5 → 実施例 2.1 → 実施例 7 → 実施例 8 と同様の操作をして以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.25 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 8 : 1 : 1) 、

15 NMR (DMSO- d_6) : δ 13.21-12.23 (1H, br.), 7.92 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 4.41-4.35 (1H, m), 3.75-3.56 (2H, m), 2.36 (3H, s)。

実施例 2.4

20 3- [4- (4-トリルエチニル) フェニルスルホニル] 酪酸



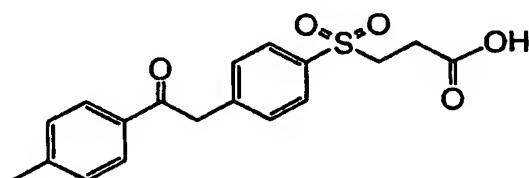
実施例 1 で、2-プロペニル酸 t-ブチルエステルおよび 4-アミノチオフェノールのかわりに 2-ブテニル酸 t-ブチルエステルおよび 4-プロモチオフェノールを用い、実施例 1 → 実施例 5 → 実施例 7 → 実施例 8 と同様の操作をして以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.47 (クロロホルム : メタノール : 水 = 4 : 1 : 0.1) 、

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.92 (2H, d, J=8.6Hz), 7.81 (2H, d, J=7.8Hz), 7.52 (2H, d, J=8.6Hz), 7.29 (2H, d, J=7.8Hz), 3.71-3.60 (1H, m), 2.76 (1H, dd, J=16.3Hz, 4.7Hz), 2.43-2.30 (4H, m), 1.24 (3H, d, J=7.0Hz)。

実施例 2.5

3- [4- (4-トリルカルボニルメチル) フェニルスルホニル] プロピオン酸



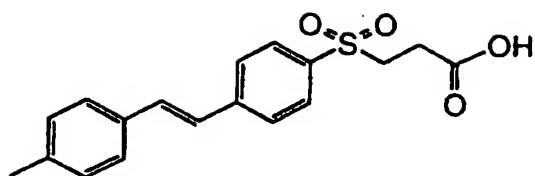
実施例 6 で製造した化合物を用い、実施例 7 → 実施例 8 と同様の操作をして以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.46 (酢酸エチル : 酢酸 = 9 : 1) 、

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.96 (2H, d, J=8.2Hz), 7.84 (2H, d, J=8.2Hz), 7.54 (2H, d, J=8.2Hz), 7.36 (2H, d, J=8.2Hz), 4.54 (2H, s), 3.51 (2H, t, J=7.4Hz), 2.60-2.45 (2H), 2.39 (3H, s)。

実施例 2.6

3- [4- (4-トリルビニル) フェニルスルホニル] プロピオン酸



(1) 中間体：3-[4-[2-ヒドロキシ-2-(4-トリル)エチル]フェニル]スルホニルプロピオン酸の製造

5 実施例 25 で製造した化合物 (347 mg) のエタノール (20 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (111 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、1 N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、エーテルで洗浄して以下の物性値を有する上記中間体 (273 mg) を得た。

10 TLC : R_f 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1)、
NMR (CD₃OD) : δ 7.76 (2H, d, J=8.4Hz), 7.39 (2H, d, J=8.4Hz), 7.16 (2H, d, J=8.2Hz), 7.10 (2H, d, J=8.2Hz), 4.94-4.78 (1H), 3.45 (2H, t, J=7.0Hz), 3.20-2.98 (2H, m), 2.61 (2H, t, J=7.0Hz), 2.29 (3H, s)。

15 (2) 標題化合物：3-[4-(4-トリルビニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸の製造

上記で得られた中間体 (273 mg) のトルエン溶液 (10 ml) に p-トルエンスルホン酸・1 水和物 (30 mg) を加え、50℃で 2 時間、70℃で 2 時間、さらに 90℃で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、ろ過し、以下の物性値を有する標題化合物 (221 mg) を得た。

20 TLC : R_f 0.25 (クロロホルム : メタノール = 85 : 15)、
NMR (CDCl₃ + CD₃OD) : δ 7.87 (2H, d, J=8.4Hz), 7.67 (2H, d, J=8.4Hz), 7.45 (2H, d, J=8.0Hz), 7.25 (1H, d, J=16.2Hz), 7.20 (2H, d, J=8.2Hz), 7.08 (1H, d, J=16.2Hz), 3.44 (2H, t, J=7.2Hz), 2.73 (2H, t, J=7.2Hz), 2.38 (3H, s)。

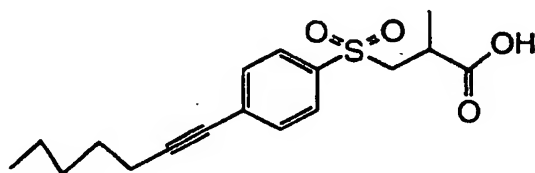
25

実施例 27 ~ 27 (2)

参考例 2 で製造した化合物を用い、実施例 7 → 実施例 8 と同様の操作をして以下の化合物を得た。

実施例 27

- 5 2-メチル-3-[4-(1-ヘプチニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸

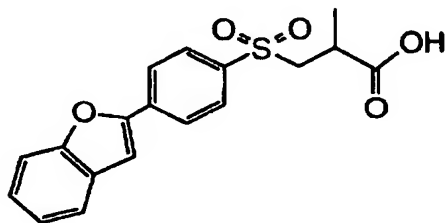


- 10 TLC : R_f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 、
NMR (DMSO-d₆) : δ 12.53 (1H, br s), 7.82 (2H, d, J=8.4Hz), 7.61 (2H, d, J=8.4Hz), 3.61 (1H, dd, J=7.4Hz, J=14.6Hz), 3.39 (1H, dd, J=5.3Hz, J=14.6Hz), 2.70-2.56 (1H, m), 2.45 (2H, t, J=7.2Hz), 1.64-1.22 (6H, m), 1.14 (3H, d, J=7.4Hz), 0.87 (3H, t, J=6.8 Hz)。

15

実施例 27 (1)

- 2-メチル-3-[4-(2-ベンゾフラニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸



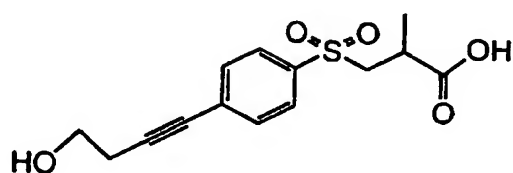
20

- TLC : R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) 、
NMR (DMSO-d₆) : δ 12.57 (1H, br s), 8.17 (2H, d, J=8.2Hz), 7.99 (2H, d,

J=8.2Hz), 7.74-7.65 (3H, m), 7.43-7.26 (2H, m), 3.67 (1H, dd, J=7.0Hz, J=14.7Hz), 3.45 (1H, dd, J=5.3Hz, J=14.7Hz), 2.80-2.63 (1H, m), 1.17 (3H, d, J=7.0Hz)。

5 実施例 27 (2)

2-メチル-3-[4-(4-ヒドロキシブチ-1-ニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸



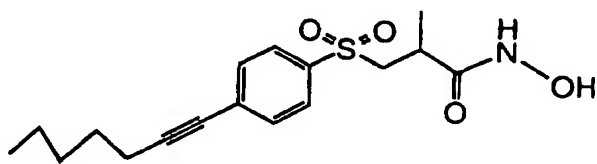
TLC: R_f 0.36 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.5)、
NMR (DMSO-d₆): δ 7.83 (2H, d, J=8.4Hz), 7.62 (2H, d, J=8.4Hz), 4.07 (1H, br s), 3.66 (1H, dd, J=7.2Hz, J=14.9Hz), 3.58 (2H, t, J=6.7Hz), 3.34-3.25 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=6.7Hz), 1.12 (3H, d, J=7.2Hz)。

15 実施例 28 ~ 28 (3)

実施例 27 ~ 27 (2)、8 (5) で製造した化合物を用い、実施例 9 → 実施例 11 と同様の操作をして以下の化合物を得た。

20 実施例 28

N-ヒドロキシ-2-メチル-3-[4-(1-ヘプチニル)フェニルスルホニル]プロピオンアミド

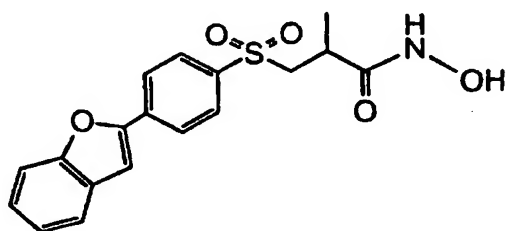


TLC : R_f 0.34 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 、

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.54 (1H, br s), 7.82 (2H, d, J=8.6Hz), 7.60 (2H, d, J=8.6Hz), 3.55 (1H, dd, J=7.3Hz, J=14.3Hz), 3.28 (1H, dd, J=5.1Hz, J=14.3Hz),
 5 2.64-2.39 (3H, m), 1.63-1.21 (6H, m), 1.06 (3H, d, J=7.3Hz), 0.87 (3H, t, J=7.1Hz)。

実施例 28 (1)

N-ヒドロキシ-2-メチル-3-[4-(2-ベンゾフラニル)フェニルス
 10 ルホニル]プロピオンアミド

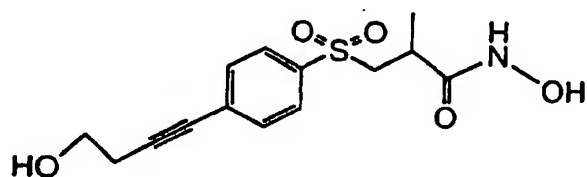


TLC : R_f 0.22 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) 、

15 NMR (DMSO-d₆) : δ 10.57 (1H, br s), 8.80 (1H, br s), 8.16 (2H, d, J=8.6Hz),
 7.98 (2H, d, J=8.6Hz), 7.74-7.65 (3H, m), 7.43-7.26 (2H, m), 3.61 (1H, dd, J=7.3Hz, J=14.3Hz), 3.32 (1H, dd, J=5.2Hz, J=14.3Hz), 2.59 (1H, m), 1.09 (3H, d, J=7.3Hz)。

20 実施例 28 (2)

N-ヒドロキシ-2-メチル-3-[4-(4-ヒドロキシブチ-1-ニル)フェニルスルホニル]プロピオンアミド

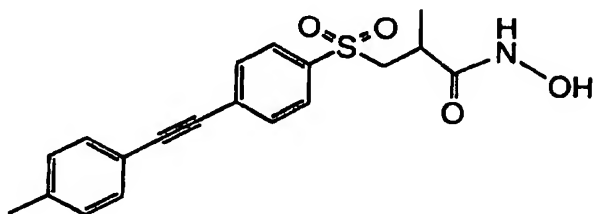


TLC: R_f 0.20 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.5)、

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.54 (1H, br s), 8.79 (1H, s), 7.82 (2H, d, J=8.3Hz), 7.61
 5 (2H, d, J=8.3Hz), 3.66-3.48 (3H, m), 3.38-3.20 (1H, m), 2.61-2.50 (3H, m), 1.05
 (3H, d, J=7.0Hz)。

実施例 28 (3)

10 N-ヒドロキシ-2-メチル-3-[4-(4-トリルエチニル)フェニルス
 ルホニル]プロピオンアミド

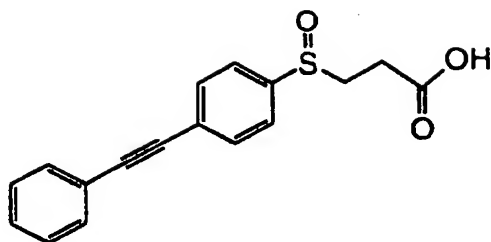


TLC: R_f 0.29 (クロロホルム:メタノール=9:1)、

15 NMR (DMSO-d₆) : δ 10.56 (1H, br s), 7.89 (2H, d, J=8.8Hz), 7.76 (2H, d,
 J=8.8Hz), 7.48 (2H, d, J=8.0Hz), 7.25 (2H, d, J=8.0Hz), 3.59 (1H, dd, J=7.1Hz,
 J=14.4Hz), 3.32 (1H, dd, J=5.0Hz, J=14.4Hz), 2.67-2.54 (1H, m), 2.33 (3H, s),
 1.07 (3H, d, J=7.1Hz)。

20 実施例 29

3-[4-(フェニルエチニル)フェニルスルフィニル]プロピオン酸



実施例 1 (1) で製造した化合物を用い、参考例 1 → 実施例 4 → 実施例 7 と同様の操作をして 3 - [4 - (フェニルエチニル) フェニルスルフィニル] プロピオン酸 t - ブチルエステル (標題化合物の t - ブチルエステル体) を得た。得られた t - ブチルエステル体を用い、実施例 8 と同様の操作をして以下の物性値を有する標題化合物を得た。

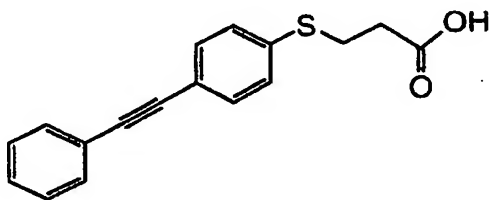
TLC : R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール : 水 = 4 : 1 : 0.1)、

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.79-7.72 (4H, m), 7.63-7.58 (2H, m), 7.48-7.44 (3H, m),

3.37-3.23 (1H, m), 3.07-2.93 (1H, m), 2.69-2.50 (1H, m), 2.42-2.27 (1H, m)。

実施例 30

3 - [4 - (フェニルエチニル) フェニルチオ] プロピオン酸



実施例 29 の途中で得られた t - ブチルエステル体 (46 mg) の THF (2 ml) 溶液にローソン試薬 (Lawesson's Reagent) (55 mg) を 0℃ で加え、0℃ で 15 分間攪拌した。反応溶液を濃縮し得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 97 : 3) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (11 mg) を得た。

TLC : R_f 0.49 (クロロホルム : メタノール : 水 = 4 : 1 : 0.1)、

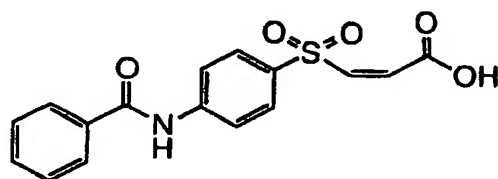
NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ (2 滴)) : δ 7.55-7.29 (9H, m), 3.20 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.65 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$).

実施例 3 1

5 3 - [4 - (ベンゾイルアミノ) フェニルスルホニル] プロパ-2-エン酸

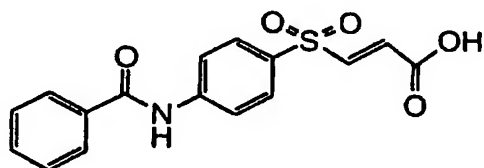
実施例 1 で、2-プロペニル酸 t-ブチルエステルのかわりに 2-プロピ
ニル酸 t-ブチルエステルを用い、実施例 1 → 実施例 2 → 実施例 4 と同様の
操作をした後、シリカゲルカラムを通して E/Z 体を分離し、さらに実施例 8
10 と同様の操作をして以下の物性値を有する標題化合物を得た。

(1) シス体



15 TLC : R_f 0.68 (クロロホルム : メタノール : 水 = 6 : 4 : 0.5)、
NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 10.72 (1H, s), 8.09 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.62-7.56 (3H, m), 6.93 (1H, d, $J=12.7\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=12.7\text{Hz}$).

20 (2) トランス体

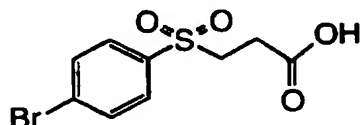


TLC : R_f 0.70 (クロロホルム : メタノール : 水 = 6 : 4 : 0.5)、

NMR (DMSO- d_6) : δ 10.73 (1H, s), 8.12 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 8.02-7.92 (4H, m), 7.63-7.57 (3H, m), 7.66 (1H, d, $J=13.8$ Hz), 6.67 (1H, d, $J=13.8$ Hz)。

実施例 3.2

5 3 - (4 - ブロモフェニルスルホニル) プロピオン酸



10 実施例 6 で製造した化合物を用い、実施例 8 と同様の操作をして以下の物性を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.41 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 1)、
NMR (CDCl₃ + CD₃OD (3 滴)) : δ 7.79 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.74 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 3.44 (2H, m), 2.72 (2H, m)。

15 [製剤例]

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

・ 3 - [4 - (フェニルカルボニルアミノ) フェニルスルホニル]	
20 プロピオン酸 5.0 g
・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) 0.2 g
・ ステアリン酸マグネシウム (滑沢剤) 0.1 g
・ 微結晶セルロース 4.7 g

25 製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分

分を含有するアンプル100本を得た。

・ 3 - [4 - (フェニルカルボニルアミノ) フェニルスルホニル]

プロピオン酸

..... 2.0 g

・ マンニトール

..... 20 g

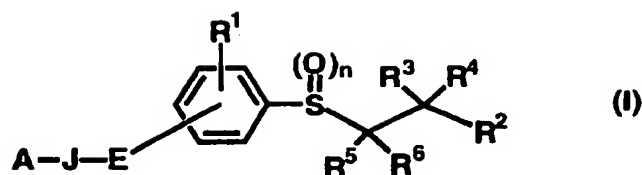
5

・ 蒸留水

.....1000 ml

請求の範囲

1. 一般式 (I)



5

- (式中、 R^1 は、水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わし、
 R^2 は、 $-\text{COOR}^7$ 基または $-\text{CONHOR}^8$ 基を表わし、
 R^7 は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、あるいはフェニル基、
 $-\text{OCOR}^{23}$ 基（基中、 R^{23} はC 1～4アルキル基を表わす。）または
 10 $-\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$ 基（基中、 R^{24} および R^{25} はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。）で置換されたC 1～4アルキル基を表わし、
 R^8 は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基を表わし、
 15 E は、 $-\text{CONR}^9-$ 基、 $-\text{NR}^9\text{CO}-$ 基、 $-\text{OCO}-$ 基、 $-\text{COO}-$ 基、
 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 基、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基
 または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基（基中、 R^9 は水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基、
 またはフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基を表わす。また、各基にお
 いて左側の結合手がJ基に結合するものとする。）を表わし、
 20 Jは、単結合またはC 1～8アルキレン基を表わし、
 Aは、
 1) 水素原子、
 2) C 1～8アルキル基、
 3) Ar基（Arは、炭素環または複素環を表わし、1から3個の、
 25 i) C 1～15アルキル基、
 ii) C 1～15アルコキシ基、

- iii) ハロゲン原子、
- iv) ニトロ基、
- v) シアノ基、
- vi) グアニジノ基、
- 5 vii) アミジノ基、
- viii) 水酸基、
- ix) ベンジルオキシ基、
- x) $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基 (基中、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して、水素原子、
C 1～4 アルキル基または $-\text{COOR}^{14}$ 基 (基中、 R^{14} はC 1～4 アルキル基
10 またはベンジル基を表わす。) を表わす。)、
- xi) $-\text{COOR}^{15}$ 基 (基中、 R^{15} は水素原子、C 1～4 アルキル基、フェニ
ル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4 アルキル基を表わす。)、
- xii) トリフルオロメチル基、
- xiii) 炭素環基、
- 15 xiv) 複素環基または
- xv) 水酸基、C 1～4 アルコキシ基、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基 (基中、 R^{12} および R^{13}
は前記と同じ意味を表わす。)、 $-\text{COOR}^{15}$ 基 (基中、 R^{15} は前記と同じ意
味を表わす。)、炭素環または複素環で置換されたC 1～4 アルキル基で置換
されていてもよい。) または
- 20 4) 水酸基またはC 1～4 アルコキシ基で置換されたC 1～4 アルキル基を表
わすか、あるいは
- A、JおよびE基が一緒になって、メチル基、ハロゲン原子、トリフルオロメ
チル基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、フェニル基、水酸基、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$
基 (基中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル
25 基、 $-\text{COOR}^{18}$ 基 (基中、 R^{18} はC 1～4 アルキル基またはベンジル基を表
わす。) を表わす。) または複素環基 (この複素環基は、1～4 個のC 1～4
アルキル基、C 1～4 アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、
水酸基、カルボキシ基、C 1～8 アルコキシカルボニル基、ニトロ基、

$\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 基（基中、 R^{24} および R^{25} は、前記と同じ意味を表わす。）または
 $\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$ 基（基中、 R^{24} および R^{25} は、前記と同じ意味を表わす。）で
 置換されてもよい。）を表わし、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、

5 (1) 水素原子、

(2) C 1～8 アルキル基（ただし、基中のC 1～8 アルキル基の炭素原子 1
 個は硫黄原子 1 個に置き換わっていてもよいものとする。）、

(3) $-\text{COOR}^{19}$ 基（基中、 R^{19} は水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニ
 ル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4 アルキル基を表わす。）、

10 (4) Ar_1 基（ Ar_1 は炭素環または複素環を表わし、1 から 3 個のC 1～4
 アルキル基、C 1～4 アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基またはトリフルオ
 ロメチル基で置換されていてもよい。）、

(5) 水酸基、

(6) $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 基（基中、 R^{20} および R^{21} はそれぞれ独立して、水素原子、

15 C 1～4 アルキル基、 $-\text{COOR}^{22}$ 基または $-\text{COR}^{22}$ 基（基中、 R^{22} はC 1
 ～4 アルキル基またはベンジル基を表わす。）、

(7) $-\text{NH}-\text{CO}-\overset{\text{R}^a}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{NH}-\text{R}^b$ 基（基中、 R^a は、水素原子またはフェニル

基を表わし、 R^b は、水素原子、 $-\text{COOR}^{22}$ 基または $-\text{COR}^{22}$ 基（基中、
 R^{22} は前記と同じ意味を表わす。）を表わし、 p は、1 または 2 を表わす。）

20 または

(8) 置換基として、

(a) $-\text{COOR}^{19}$ 基（基中、 R^{19} は前記と同じ意味を表わす。）、

(b) C 1～4 アルコキシ基、

(c) 水酸基、

25 (d) ベンジルオキシ基、

(e) $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 基（基中、 R^{20} および R^{21} は前記と同じ意味を表わす。）

または、

(f) Ar_1 基 (基中、 Ar_1 は前記と同じ意味を表わす。)

からなる群から選ばれる基で置換されたC 1～8アルキル基 (ただし、基中のC 1～8アルキル基の炭素原子1個は硫黄原子1個に置き換わっていてもよいものとする。)を表わすか、もしくは R^3 および R^4 が結合する炭素原子と一緒に
5 になってC 3～7シクロアルキル基を表わし、

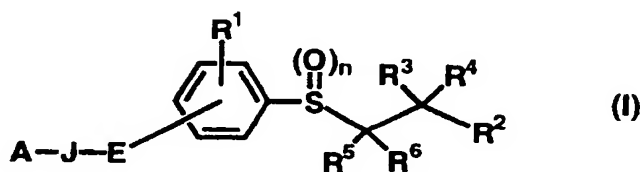
R^5 および R^6 は、水素原子またはメチル基を表わすか、もしくは
 R^3 および R^5 が一緒になって単結合を形成し、 R^4 および R^6 は前記と同じ意味
を表わし、

n は0、1または2を表わす。ただし、A、JおよびEが一緒になって、フェ
10 ニル基を表わし、かつ R^2 がCONHOH基を表わす時、 n は1または2を表わ
す。)

で示されるアリール (スルフィド、スルホキシド、スルホン) 誘導体、または
それらの非毒性塩を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテイナー
ゼ阻害剤。

15

2. 一般式 (I)



20 (式中、 R^1 は、水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わし、

R^2 は、 $-COOR^7$ 基または $-CONHOR^8$ 基を表わし、

R^7 は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、あるいはフェニル基、
 $-OCOR^{23}$ 基 (基中、 R^{23} はC 1～4アルキル基を表わす。) または
 $-CONR^{24}R^{25}$ 基 (基中、 R^{24} および R^{25} はそれぞれ独立して、水素原子ま
25 たはC 1～4アルキル基を表わす。) で置換されたC 1～4アルキル基を表わ
し、

R^8 は、水素原子、C 1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

Eは、 $-\text{CONR}^9-$ 基、 $-\text{NR}^9\text{CO}-$ 基、 $-\text{OCO}-$ 基、 $-\text{COO}-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 基、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基
5 または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 基（基中、 R^9 は水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基を表わす。また、各基において左側の結合手がJ基に結合するものとする。）を表わし、

Jは、単結合またはC 1～8アルキレン基を表わし、

Aは、

- 10 1) 水素原子、
- 2) C 1～8アルキル基、
- 3) Ar基（Arは、炭素環または複素環を表わし、1から3個の、
 - i) C 1～15アルキル基、
 - ii) C 1～15アルコキシ基、
 - 15 iii) ハロゲン原子、
 - iv) ニトロ基、
 - v) シアノ基、
 - vi) グアニジノ基、
 - vii) アミジノ基、
 - 20 viii) 水酸基、
 - ix) ベンジルオキシ基、
 - x) $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基（基中、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル基または $-\text{COOR}^{14}$ 基（基中、 R^{14} はC 1～4アルキル基またはベンジル基を表わす。）を表わす。））、
 - 25 xi) $-\text{COOR}^{15}$ 基（基中、 R^{15} は水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基を表わす。））、
 - xii) トリフルオロメチル基、
 - xiii) 炭素環基、

xiv) 複素環基または

xv) 水酸基、C 1～4 アルコキシ基、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基（基中、 R^{12} および R^{13} は前記と同じ意味を表わす。）、 $-\text{COOR}^{15}$ 基（基中、 R^{15} は前記と同じ意味を表わす。）、炭素環または複素環で置換されたC 1～4 アルキル基で置換
5 されている。）または

4) 水酸基またはC 1～4 アルコキシ基で置換されたC 1～4 アルキル基を表わすか、あるいは

A、JおよびE基が一緒になって、メチル基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、フェニル基、水酸基、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$

10 基（基中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル基、 $-\text{COOR}^{18}$ 基（基中、 R^{18} はC 1～4 アルキル基またはベンジル基を表わす。）を表わす。）または複素環基（この複素環基は、1～4 個のC 1～4

アルキル基、C 1～4 アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、水酸基、カルボキシル基、C 1～8 アルコキシカルボニル基、ニトロ基、

15 $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 基（基中、 R^{24} および R^{25} は、前記と同じ意味を表わす。）または $\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$ 基（基中、 R^{24} および R^{25} は、前記と同じ意味を表わす。）で置換されてもよい。）を表わし、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

20 (2) C 1～8 アルキル基（ただし、基中のC 1～8 アルキル基の炭素原子1個は硫黄原子1個に置き換わっていてもよいものとする。）、

(3) $-\text{COOR}^{19}$ 基（基中、 R^{19} は水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4 アルキル基を表わす。）、

(4) Ar_1 基（ Ar_1 は炭素環または複素環を表わし、1 から3 個のC 1～4
25 アルキル基、C 1～4 アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基またはトリフルオロメチル基で置換されている。））、

(5) 水酸基、

(6) $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 基（基中、 R^{20} および R^{21} はそれぞれ独立して、水素原子、

C 1 ~ 4 アルキル基、 $-\text{COOR}^{22}$ 基または $-\text{COR}^{22}$ 基（基中、 R^{22} はC 1 ~ 4 アルキル基またはベンジル基を表わす。）

(7) $-\text{NH}(\text{CO} \overset{\text{R}^a}{\underset{\text{NH}}{\text{C}}} \text{R}^b$ 基（基中、 R^a は、水素原子またはフェニル

5 基を表わし、 R^b は、水素原子、 $-\text{COOR}^{22}$ 基または $-\text{COR}^{22}$ 基（基中、 R^{22} は前記と同じ意味を表わす。）を表わし、 p は、1または2を表わす。）
または

(8) 置換基として、

(a) $-\text{COOR}^{19}$ 基（基中、 R^{19} は前記と同じ意味を表わす。）

(b) C 1 ~ 4 アルコキシ基、

10 (c) 水酸基、

(d) ベンジルオキシ基、

(e) $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 基（基中、 R^{20} および R^{21} は前記と同じ意味を表わす。）

または、

(f) Ar_1 基（基中、 Ar_1 は前記と同じ意味を表わす。）

15 かなる群から選ばれる基で置換されたC 1 ~ 8 アルキル基（ただし、基中のC 1 ~ 8 アルキル基の炭素原子1個は硫黄原子1個に置き換わっていてもよいものとする。）を表わすか、もしくは R^3 および R^4 が結合する炭素原子と一緒に
なってC 3 ~ 7 シクロアルキル基を表わし、

R^5 および R^6 は、水素原子またはメチル基を表わすか、もしくは

20 R^3 および R^5 が一緒になって単結合を形成し、 R^4 および R^6 は前記と同じ意味を表わし、

n は0、1または2を表わす。

ただし、

(a) A、J および E が一緒になって、フェニル基を表わし、かつ R^2 が

25 CONHOH 基を表わす時、 n は1または2を表わす。

(b) 下記(1) ~ (58)の化合物は表わさないものとする：

(1) 3 - (4 - メチルフェニルスルホニル) プロピオン酸 イソプロピル

エステル、

(2) 3-(4-メチルフェニルスルホニル)プロピオン酸 フェニルエステル、

(3) 3-(4-メチルフェニルスルホニル)プロピオン酸ナトリウム、

5 (4) 3-(4-メチルフェニルスルホニル)プロピオン酸 メチルエステル、

(5) 3-(4-メチルフェニルスルホニル)プロピオン酸 エチルエステル、

(6) 3-(4-メチルフェニルスルホニル)プロピオン酸、

10 (7) 3-(4-エチルフェニルスルホニル)プロピオン酸、

(8) 3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸 フェニルエステル、

(9) 3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸、

15 (10) 3-(4-ニトロフェニルスルホニル)プロピオン酸 メチルエステル、

(11) 3-(4-ニトロフェニルスルホニル)プロピオン酸 イソプロピルエステル、

(12) 3-(4-ニトロフェニルスルホニル)プロピオン酸、

20 (13) 3-(4-アミノフェニルスルホニル)プロピオン酸 エチルエステル、

(14) 3-(4-アミノフェニルスルホニル)プロピオン酸、

(15) 3-(4-ヒドロキシフェニルスルホニル)プロピオン酸、

(16) 3-(4-ヒドロキシフェニルスルホニル)プロピオン酸 フェニルエステル、

25 (17) 3-(4-ブロモフェニルスルホニル)プロピオン酸 メチルエステル、

(18) 3-(4-ブロモフェニルスルホニル)プロピオン酸 エチルエステル、

- (19) 3-(4-ブロモフェニルスルホニル) プロピオン酸 フェニルエ
ステル、
- (20) 3-(4-クロロフェニルスルホニル) プロピオン酸 メチルエス
テル、
- 5 (21) 3-(4-クロロフェニルスルホニル) プロピオン酸 エチルエス
テル、
- (22) 3-(4-クロロフェニルスルホニル) プロピオン酸 t-ブチル
エステル、
- (23) 3-(4-クロロフェニルスルホニル) プロピオン酸 イソプロピ
10 ルエステル、
- (24) 3-(4-クロロフェニルスルホニル) プロピオン酸、
- (25) 3-(4-クロロフェニルスルホニル) プロピオン酸 フェニルエ
ステル、
- (26) 3-(4-ヨードフェニルスルホニル) プロピオン酸 エチルエス
15 テル、
- (27) 3-(4-ヨードフェニルスルホニル) プロピオン酸 メチルエス
テル、
- (28) 3-(4-アセチルアミノフェニルスルホニル) プロピオン酸 メ
チルエステル、
- 20 (29) 3-(4-アセチルアミノフェニルスルホニル) プロピオン酸 エ
チルエステル、
- (30) 3-(4-ビニルフェニルスルホニル) プロピオン酸ナトリウム、
- (31) 3-(4-カルボキシフェニルスルホニル) プロピオン酸、
- (32) 3-(4-シアノフェニルスルホニル) プロピオン酸 エチルエス
25 テル、
- (33) 3-(4-ホルミルフェニルスルホニル) プロピオン酸 エチルエ
ステル、
- (34) 3-(4-ビフェニルスルホニル) プロピオン酸 メチルエステル、

- (35) 2-アミノ-3-(2-メチルフェニルスルホニル) プロピオン酸、
(36) 2-アミノ-3-(3-メチルフェニルスルホニル) プロピオン酸、
(37) 2-アミノ-3-(4-メチルフェニルスルホニル) プロピオン酸、
(38) 2-アミノ-3-(4-フルオロフェニルスルホニル) プロピオン

5 酸、

(39) 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-フルオロスルホニル) プロピオン酸、

(40) 2-アミノ-3-(4-クロロフェニルスルホニル) プロピオン酸、

10 (41) 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロフェニルスルホニル) プロピオン酸、

(42) 2-アミノ-3-(3-トリフルオロメチルフェニルスルホニル) プロピオン酸、

(43) 2-アミノ-3-(4-ニトロフェニルスルホニル) プロピオン酸、

(44) 2-アミノ-3-(2-ニトロフェニルスルホニル) プロピオン酸、

15 (45) 2-アミノ-3-(4-アミノフェニルスルホニル) プロピオン酸、

(46) 2-アミノ-3-(2-アミノフェニルスルホニル) プロピオン酸、

(47) 2, 2-ジメチル-3-(4-ヒドロキシフェニルチオ) プロピオン酸、

20 (48) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルメルカプト) フェニル 2-フェニルブチレート、

(49) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルスルフィニル) フェニル 2-フェニルブチレート、

(50) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルスルホニル) フェニル 2-フェニルブチレート、

25 (51) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルメルカプト) フェニル 2-(4-メトキシフェニル) イソブチレート、

(52) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルメルカプト) フェニル 2-(3, 4-ジエチルフェニル) イソ酪酸、

(53) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルメルカプト)フェニル
2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ナフチル)ブチレート、

(54) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルメルカプト)フェニル
2-(1-メチル-2-ピロール)ブチレート、

5 (55) 4-(2-カルボキシ-2-メチルプロピルスルフィニル)フェニル
2-(1-メチル-2-ピロール)ブチレート、

(56) 3-(4-ブロモフェニルチオ)プロピオン酸、

(57) N-*t*-ブトキシ-3-(4-ブロモフェニルチオ)プロピオンア
ミド、

10 (58) N-*t*-ブトキシ-3-(4-ビフェニルチオ)プロピオンアミド。)
で示されるアリール(スルフィド、スルホキシド、スルホン)誘導体、または
それらの非毒性塩。

3. R^2 が、 $-COOR^7$ 基である請求の範囲第2項に記載の化合物。

15

4. R^2 が、 $-CONHOR^8$ 基である請求の範囲第2項に記載の化合物。

5. Aが、水素原子、C1~8アルキル基、水酸基で置換されたC1~4ア
ルキル基であるか、あるいはA、JおよびE基が一緒になって、メチル基、ハ
20 ロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、水酸
基、 $NR^{16}R^{17}$ 基である請求の範囲第3項または第4項に記載の化合物。

6. Aが、置換基を有してもよい炭素環であるか、あるいはA、Jおよび
E基が一緒になって、フェニル基である請求の範囲第3項または第4項に記載
25 の化合物。

7. Aが、置換基を有してもよい複素環であるか、あるいはA、Jおよび
E基が一緒になって、複素環である請求の範囲第3項または第4項に記載の化
合物。

8. 化合物が、

(1) 3-(4-アミノフェニルチオ)プロピオン酸 t-ブチルエステル、

(2) 3-(4-ヒドロキシフェニルチオ)プロピオン酸 t-ブチルエステル、

5 (3) 2-メチル-3-(4-ヒドロキシフェニルチオ)プロピオン酸 t-ブチルエステル、

(4) 2-ベンジル-3-(4-ブロモフェニルチオ)プロピオン酸 t-ブチルエステル、

(5) 3-(4-メトキシフェニルチオ)プロピオン酸 t-ブチルエステル、

10 (6) 3-(4-ブロモフェニルスルホニル)プロピオン酸 t-ブチルエステル、

(7) 2-ベンジル-3-(4-ブロモフェニルスルホニル)プロピオン酸 t-ブチルエステル、

15 (8) 3-[4-(1-ヘプチニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸 t-ブチルエステル、

(9) 3-[4-(1-ヘプチニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸、

(10) 3-(4-メトキシフェニルチオ)プロピオン酸、

(11) N-t-ブトキシ-3-(4-メトキシフェニルチオ)プロピオンアミド、

20 (12) N-ベンジルオキシ-3-(4-メトキシフェニルチオ)プロピオンアミド、

(13) N-ベンジルオキシ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオンアミド、

25 (14) N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニルチオ)プロピオンアミド、

(15) N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニルスルフィニル)プロピオンアミド、

(16) N-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオ

ンアミド、

(17) 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシフェニルチオ)プロピオン酸 ベンジルエステル、

5 (18) 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸 ベンジルエステル、

(19) 2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸、

(20) 2-アミノ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸 ベンジルエステル 塩酸塩、

10 (21) 2-[N-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)フェニルグリシル]アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸 ベンジルエステル、

(22) 2-アセチルアミノ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸 ベンジルエステル、

15 (23) 2-[N-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)グリシル]アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸 ベンジルエステル、

(24) 2-[N-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)フェニルグリシル]アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸、

20 (25) 2-アセチルアミノ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸、

(26) 2-[N-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)グリシル]アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸、

(27) 2-[N-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)フェニルグリシル-グリシル]アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸、

25 (28) 2-[N-(N-アセチルグリシル)アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸、

(29) 2-[N-[N-(ベンジルカルボニル)グリシル]アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル)プロピオン酸、

- (30) N-ヒドロキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル) プロピオンアミド、
- (31) N-ヒドロキシ-2-[N-[N-(tert-ブトキシカルボニル) フェニルグリシル] アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル) プロピオンアミド、
- (32) N-ヒドロキシ-2-アセチルアミノ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル) プロピオンアミド、
- (33) N-ヒドロキシ-2-[N-[N-(tert-ブトキシカルボニル) グリシル] アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル) プロピオンアミド、
- (34) N-ヒドロキシ-2-[N-[N-(tert-ブトキシカルボニル) フェニルグリシル-グリシル] アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル) プロピオンアミド、
- (35) N-ヒドロキシ-2-[N-(N-アセチルグリシル) アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル) プロピオンアミド、
- (36) N-ヒドロキシ-2-[N-[N-(ベンジルカルボニル) グリシル] アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル) プロピオンアミド、
- (37) 2-アミノ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル) プロピオン酸トリフルオロ酢酸塩、
- (38) N-ヒドロキシ-2-アミノ-3-(4-メトキシフェニルスルホニル) プロピオンアミド 塩酸塩、
- (39) 2-[N-(フェニルグリシル) アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル) プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩、
- (40) N-ヒドロキシ-2-[N-(フェニルグリシル) アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル) プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩、
- (41) N-ヒドロキシ-2-[N-(フェニルグリシル-グリシル) アミノ]-3-(4-メトキシフェニルスルホニル) プロピオンアミド トリフルオロ酢酸塩または
- (42) 3-(4-ブロモフェニルスルホニル) プロピオン酸

である請求の範囲第5項に記載の化合物。

9. 化合物が、

(1) 7 (3) 3 - [4 - (2 - ビリジルエチニル) フェニルスルホニル] プロピオン酸 t - ブチルエステル、

(2) 3 - [4 - (2 - ビリジルエチニル) フェニルスルホニル] プロピオン酸、

(3) 2 - メチル - 3 - [4 - (2 - ベンゾフラニル) フェニルスルホニル] プロピオン酸または

(4) N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 3 - [4 - (2 - ベンゾフラニル) フェニルスルホニル] プロピオンアミド

である請求の範囲第6項に記載の化合物。

10. 化合物が、

(1) 3 - [4 - (ベンゾイルアミノ) フェニルチオ] プロピオン酸 t - ブチルエステル、

(2) 3 - (4 - ベンジルオキシフェニルチオ) プロピオン酸 t - ブチルエステル、

(3) 3 - [4 - (ベンゾイルアミノ) フェニルスルフィニル] プロピオン酸 t - ブチルエステル、

(4) 3 - [4 - (ベンゾイルアミノ) フェニルスルホニル] プロピオン酸 t - ブチルエステル、

(5) 3 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニルスルホニル] プロピオン酸 t - ブチルエステル、

(6) 2 - メチル - 3 - [4 - (4 - トリルエチニル) フェニルスルホニル] プロピオン酸 t - ブチルエステル、

(7) 3 - [4 - (フェニルエチニル) フェニルスルホニル] プロピオン酸 t - ブチルエステル、

- (8) 3-[4-(4-メトキシフェニルエチニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸 t-ブチルエステル、
- (9) 3-[4-(4-トリルエチニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸 t-ブチルエステル、
- 5 (10) 3-[4-(ベンゾイルアミノ)フェニルチオ]プロピオン酸、
- (11) 3-[4-(ベンゾイルアミノ)フェニルスルフィニル]プロピオン酸、
- (12) 3-[4-(ベンゾイルアミノ)フェニルスルホニル]プロピオン酸、
- (13) 3-[4-(ベンジルオキシ)フェニルスルホニル]プロピオン酸、
- 10 (14) 2-メチル-3-[4-(4-トリルカルボニルメチル)フェニルスルホニル]プロピオン酸、
- (15) 2-メチル-3-[4-(4-トリルエチニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸、
- (16) 3-[4-(フェニルエチニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸、
- 15 (17) 3-[4-(4-メトキシフェニルエチニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸、
- (18) 2-ベンジル-3-[4-(4-トリルエチニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸、
- (19) 2R-ヒドロキシ-3-(4-ブロモフェニルスルホニル)プロピオン酸 t-ブチルエステル、
- 20 (20) 2R-ヒドロキシ-3-[4-(4-トリルエチニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸、
- (21) 2S-ヒドロキシ-3-[4-(4-トリルエチニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸、
- 25 (22) 3-[4-(4-トリルエチニル)フェニルスルホニル]酪酸、
- (23) 3-[4-(4-トリルカルボニルメチル)フェニルスルホニル]プロピオン酸、
- (24) 3-[4-(4-トリルビニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸、

- (25) 2-メチル-3-[4-(1-ヘプチニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸、
- (26) 2-メチル-3-[4-(4-ヒドロキシブチ-1-ニル)フェニルスルホニル]プロピオン酸、
- 5 (27) N-ヒドロキシ-2-メチル-3-[4-(1-ヘプチニル)フェニルスルホニル]プロピオンアミド、
- (28) N-ヒドロキシ-2-メチル-3-[4-(4-ヒドロキシブチ-1-ニル)フェニルスルホニル]プロピオンアミド、
- (29) N-ヒドロキシ-2-メチル-3-[4-(4-トリルエチニル)フェニルスルホニル]プロピオンアミド、
- 10 (30) 3-[4-(フェニルエチニル)フェニルスルフィニル]プロピオン酸、
- (31) 3-[4-(フェニルエチニル)フェニルチオ]プロピオン酸、
- (32) *c i s*-3-[4-(ベンゾイルアミノ)フェニルスルホニル]プロ
- 15 プ-2-エン酸または
- (33) *t r a n s*-3-[4-(ベンゾイルアミノ)フェニルスルホニル]プロプ-2-エン酸
- である請求の範囲第7項に記載の化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02200

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07C317/44, C07C323/62, C07D209/18, C07D409/12, C07D405/12, C07D413/12, C07D263/57, C07D307/79, C07D333/24, A61K31/405, A61K31/42, A61K31/34, A61K31/195, A61K31/165, A61K31/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07C317/44, C07C323/62, C07D209/18, C07D409/12, C07D405/12, C07D413/12, C07D263/57, C07D307/79, C07D333/24,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P	EP, 780386, A1 (F. Hoffmann-La Roche AG.), June 25, 1997 (25. 06. 97) (Family: none)	1 - 10
X	JUNGHEIM LOUIS N., "Potent Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease Inhibitors That Utilize Noncoded D-Amino Acids as P2/P3 Ligands", J. Med. Chem., Janaury 5, 1996 (05. 01. 96), Vol. 39, No. 1, P. 96-108	2, 3, 5, 8
X	EP, 614184, A1 (Lilly, Eli, and Co., USA), June 29, 1994 (29. 06. 94) & JP, 6-325493, A & EP, 614184, A2	2, 3, 5, 8
X	GASKIN P.J., "The C-S lysis of l-cysteine conjugates by asparatate and alanine aminotransferase enzyme", Hum. Exp. Toxicol. (1995), Vol. 14, No. 5, P. 422-427	2, 3, 5
X	HE YIBING, "Determination and estimation of solubility and partition coefficient of	2, 3, 5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

September 18, 1997 (18. 09. 97)

Date of mailing of the international search report

September 30, 1997 (30. 09. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02200

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	phenylsulfonyl acetates", Huanhing Huaxue (1995), Vol. 14, No. 2, P. 134-139	
X	WO, 93/18031, A1 (Idemitsu Kosan Co., Ltd.), September 16, 1993 (16. 09. 93) & US, 5468722, A & JP, 5-515530, A	2, 3, 5
X	Tomisawa H., "A novel pathway for formation of thiol metabolites and cysteine conjugates for cysteine conjugate sulfoxides", Biochem. Pharmacol., (1993), Vol. 46, No. 7, P. 1113-1117	2, 3, 5
X	TUCKER HOWARD, "Nonsteroidal antiandrogens. Synthesis and structure-activity relationships of 3-substituted derivatives of 2-hydroxypropionanilides", J. Med. Chem. (1988), Vol. 31, No. 5, P. 954-959	2, 3, 5
X	L. KHINGKAN, "Formation of phenol and thiocatechol metabolites from bromobenzene oremercapturic acids through pyridoxal phosphate-dependent C-S lyase activity", Biochem. Pharmacol. (1993), Vol. 45, No. 12, P. 2513-2525	2, 3, 5
X	WO, 93/13076, A1 (Richter Gedeon et al.), July 8, 1993 (08. 07. 93) & CN, 1074440, A & TW, 222260, A	2, 3, 5
X	US, 5216022, A (Cortech, Inc.), June 1, 1993 (01. 06. 93) & JP, 7-502505, A & WO, 93/11760, A1	2, 3, 5
X	EP, 484949, A2 (Cortech, Inc.), May 13, 1992 (13. 05. 92) & US, 5240956, A & JP, 4-283576, A	2, 3, 5
X	WO, 93/12787, A1 (Richer Geneon et al.), July 8, 1993 (08. 07. 93) & CN, 1075255, A & TW, 232015, A	2, 3, 5
X	JP, 4-95059, A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), March 27, 1992 (27. 03. 92) (Family: none)	2, 3, 5
X	BURGESS KEVIN, "Biocatalytic resolutions of sulfinylalkanoates", J. Org. Chem. (1992), Vol. 57, No. 4, P. 1290-1295	2, 3, 5
X	JP, 2-136280, A (Tomoegawa Paper Co., Ltd.), May 24, 1990 (24. 05. 90) (Family: none)	2, 3, 5
X	VIJAY SOMAYAJI, "The Synthesis of 4-S-Cysteinyl-U-14CPhenol", Appl. Radiat. Isot. (1989), Vol. 40, No. 6, P. 539-540	2, 3, 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02200

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 60-258161, A (Showa Denko K.K.), December 20, 1985 (20. 12. 85) (Family: none)	2, 3, 5
X	US, 4666916, A (CIBA-Geigy AG.), May 19, 1987 (19. 05. 87) & EP, 222703, A2 & JP, 62-142180, A	2, 3, 5
X	CORCORAN G.B., "Role of glutathione in prevention of acetaminophen-induced hepatotoxicity by N-acetyl-L-cysteine in vivo", J. Pharmacol. Exp. Ther. (1986), Vol. 238, No. 1, P. 54-61	2, 3, 5
X	H. HOGEVEEN, "Chemical Shift of ethylenic protons in cis- and trans- β -aryl-, thio, β -arylsulfinylacids", Chem. Abstr. (1964), Vol. 61, column 15956D	2, 3, 5
X	JP, 51-136653, A (Ihara Chemical Industry Co., Ltd.), May 22, 1975 (22. 05. 75) (Family: none)	2, 4, 5
X	JP, 51-131848, A (Laboratoire L. Lafon), September 30, 1976 (30. 09. 76) & US, 4065584, A	2, 4, 5
X	US, 3849574, A (Colgate-Palmolive Co.), November 19, 1974 (19. 11. 74) (Family: none)	2, 3, 5
X	RYNBRANDT R.H., "Preparation and hydrolysis of aminocyclopropyl and aminocyclobutyl sulfones", J. Org. Chem. (1975), Vol. 40, No. 16, P. 2282-2288	2, 3, 5
X	US, 3321483, A (Bristol-Myers Co.), May 23, 1967 (23. 05. 67) (Family: none)	2, 3, 5
X	RYNBRANDT R.H., "Oxidation of aminocyclopropyl sulfides", Tetrahedron Lett. (1972), No. 19, P. 1937-40	2, 3, 5
X	MACCAGNANI G., "Stereochemistry of vinyl carbanions. II Arylsulfinyl- and arylsulfonyl- vinylcarbanions, Chem. Abstr. (1968), Vol. 69, column 86143h	2, 3, 5
X	SEN ANATH B., "Potential amebicides. XXIV", J. Indian Chem. Soc., (1966), Vol. 43, No. 7, P. 521-525	2, 3, 5
X	LEON GOODMAN, "Potential anticancer agents V. some sulfur-substituted derivatives of Cys," Chem. Abstr. (1959), Vol. 53, columns 14958 to 14959g	2, 3, 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02200

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	H. HOGEVEEN, "Influence of steric and electronic factors on acidity", Chem. Abstr. (1965), Vol. 62, columns 1548c to 1548g	2, 3, 5
X	JP, 56-7756, A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), January 27, 1981 (27. 01. 81) (Family: none)	2, 3, 5
X	US, 4207329, A (Merck & Co., Inc.), June 10, 1980 (10. 06. 80) (Family: none)	2, 3, 6
X	RALPH G., "Fenbufen, a New Anti-Inflammatory Analgesic Synthesis and Structure-Activity Relationships of Analogs", J. Pharm. Sci. (1977), Vol. 66, No. 4, P. 466-476	2, 3, 6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07C317/44, C07C323/62, C07D209/18, C07D409/12, C07D405/12, C07D413/12, C07D263/57, C07D307/79, C07D333/24, A61K31/405, A61K31/42, A61K31/34, A61K31/195, A61K31/165, A61K31/38

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07C317/44, C07C323/62, C07D209/18, C07D409/12, C07D405/12, C07D413/12, C07D263/57, C07D307/79, C07D333/24, A61K31/405, A61K31/42, A61K31/34, A61K31/195, A61K31/165, A61K31/38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P	EP, 780386, A1 (エフ オフマン ラ ロシュ アーゲ) 25. 6月. 1997 (25. 06. 97) (ファミリーなし)	1-10
X	JUNGHEIM LOUIS N., "Potent Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease Inhibitors That Utilize Noncoded D-Amino Acids as P2/P3 Ligands", J. Med. Chem., 5. 1月. 1996 (05. 01. 96), Vol. 39, No. 1, P. 96-108	2, 3, 5, 8
X	EP, 614184, A1 (Lilly, Eli, and Co., USA) 29. 6月. 1994 (29. 06. 94) & JP, 6-325493, A&EP, 614184, A2	2, 3, 5, 8
X	GASKIN P. J., "The C-S lysis of l-cysteine conjugates by asparatate and alanine aminotransferase enzyme", Hum. Exp. Toxicol. (1995), Vol. 14, No. 5, P. 422-427	2, 3, 5
X	HE YIBING, "Determination and estimation of solubility and partition coefficient of phenylsulfonyl acetates", Huanxing Huaxue (1995), Vol. 14, No. 2, P. 134-139	2, 3, 5
X	WO, 93/18031, A1 (出光興産株式会社) 16. 9月. 1993 (16. 09. 93) & US, 5468722, A&JP, 5-515 530, A	2, 3, 5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 09. 97

国際調査報告の発送日

10.09.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 陽子

印

4 H

9 2 7 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Tomisawa H., "A novel pathway for formation of thiol metabolites and cysteine conjugates for cysteine conjugate sulfoxides", Biochem. Pharmacol., (1993), Vol. 46, No. 7, P. 1113-1117	2, 3, 5
X	TUCKER HOWARD, "Nonsteroidal antiandrogens. Synthesis and structure-activity relationships of 3-substituted derivatives of 2-hydroxypropionanilides", J. Med. Chem. (1988), Vol. 31, No. 5, P. 954-959	2, 3, 5
X	L. KHINGKAN, "Formation of phenol and thiocatechol metabolites from bromobenzene oremercapturic acids through pyridoxal phosphate-dependent C-S lyase activity", Biochem. Pharmacol. (1993), Vol. 45, No. 12, P. 2513-2525	2, 3, 5
X	WO, 93/13076, A1 (Richter Gedeon et al.) 8. 7月. 1993 (08. 07. 93) & CN, 1074440, A & TW, 222260, A	2, 3, 5
X	US, 5216022, A (Cortech Inc.) 1. 6月. 1993 (01. 06. 93) & JP, 7-502505, A & WO, 93/11760, A1	2, 3, 5
X	EP, 484949, A2 (Cortech, Inc.) 13. 5月. 1992 (13. 05. 92) & US, 5240956, A & JP4-283576, A	2, 3, 5
X	WO, 93/12787, A1 (Richer Geneon et al.) 8. 7月. 1993 (08. 07. 93) & CN, 1075255, A & TW, 23 2015, A	2, 3, 5
X	JP, 4-95059, A (キッセイ薬品工業株式会社) 27. 3月. 1992 (27. 03. 92) (ファミリーなし)	2, 3, 5
X	BURGESS KEVIN, "Biocatalytic resolutions of sulfinylalkanoates", J. Org. Chem. (1992), Vol. 57, No. 4, P. 1290-1295	2, 3, 5
X	JP, 2-136280, A (株式会社巴川製作所) 24. 5月. 1990 (24. 05. 90) (ファミリーなし)	2, 3, 5
X	VIJAY SOMAYAJI, "The Synthesis of 4-S-Cysteinyl-U-14C Phenol", Appl. Radiat. Isot. (1989), Vol. 40, No. 6, P. 539-540	2, 3, 5
X	JP, 60-258161, A (昭和電工株式会社) 20. 12月. 1985 (20. 12. 85) (ファミリーなし)	2, 3, 5
X	US, 4666916, A (チバ・ガイ・コーポレーション) 19. 5月. 1987 (19. 05. 87) & EP, 222703, A2 & JP62-1421 80, A	2, 3, 5
X	CORCORAN G. B., "Role of glutathione in prevention of acetaminophen-induced hepatotoxicity by N-acetyl-L-cysteine in vivo", J. Pharmacol. Exp. Ther. (1986), Vol. 238, No. 1, P. 54-61	2, 3, 5
X	H. HOGEVEEN, "Chemical Shift of ethylenic protons in cis- and trans- β -aryl-, thio-, β -arylsulfinylacids", Chem. Abstr. (1964), Vol. 61, 第15956D欄	2, 3, 5
X	JP, 51-136653, A (イハラケミカル工業株式会社) 22. 5月. 1975 (22. 05. 75) (ファミリーなし)	2, 4, 5
X	JP, 51-131848, A (ラボラトワールエルフォン) 30. 9月. 1976 (30. 09. 76) & US, 4065584, A	2, 4, 5
X	US, 3849574, A (Colgate-Palmolive Co.) 19. 11月. 1974 (19. 11. 74) (ファミリーなし)	2, 3, 5
X	RYNBRANDT R. H., "Preparation and hydrolysis of aminocyclopropyl and aminocyclobutyl sulfones", J. Org. Chem. (1975), Vol. 40, No. 16, P. 2282-2288	2, 3, 5
X	US, 3321483, A (フリストールメイヤ・コーポレーション) 23. 5月. 1967 (23. 05. 67) (ファミリーなし)	2, 3, 5
X	RYNBRANDT R. H., "Oxidation of aminocyclopropyl sulfides", Tetrahedron Lett. (1972), No. 19, P. 1937-40	2, 3, 5
X	MACCAGNANI G., "Stereochemistry of vinyl carbanions. II Arylsulfinyl- and aryl sulfonyl-vinylcarbanions, Chem. Abstr. (1968), Vol. 69, 第86143h欄	2, 3, 5
X	SEN ANATH B., "Potential amebicides. XXIV", J. Indian Chem. Soc. (1966), Vol. 43, No. 7, P. 521-525	2, 3, 5
X	LEON GOODMAN, "Potential anticancer agents V. some sulfur-substituted derivatives of Cys", Chem. Abstr. (1959), Vol. 53, 第14958欄-第14959g欄	2, 3, 5

C (続き) . 関連すると認められる文献

X	H. HOGEVEEN, "Influence of steric and electronic factors on acidity," chem. Abstr. (1965), Vol. 62, 第1548c欄-第1548g欄	2, 3, 5
X	JP, 56-7756, A(住友化学工業株式会社)27. 1月. 1981(27. 01. 81) (ファミリーなし)	2, 3, 5
X	US, 4207329, A(メルク アント・コーポレーション インク) 10. 6月. 1980(10. 06. 80) (ファミリーなし)	2, 3, 6
X	RALPH G., "Fenbufen, a New Anti-Inflammatory Analgesic Synthesis and Structure-Activity Relationships of Analogs", J. Pharm. Sci. (1977), Vol. 66, No. 4, P. 466-476	2, 3, 6